

**ZELLULÄRE MECHANISMEN
BEI DER ABSTOSSUNGSREAKTION
PERIPHERER NERVENTRANSPLANTATE**

RITA HETTLAGE

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554631_0008

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
der Medizinischen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Brendel

**Zelluläre Mechanismen bei der Abstoßungsreaktion
peripherer Nerventransplantate**

Dissertation zum Erwerb des
Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
in München

vorgelegt von
Rita Hettlage
aus
München

München
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. C. Hammer

Mitberichterstatter: 1. Prof. Dr. Dr. W. Brendel
2. Prof. Dr. P. Mehraein

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.2.1987

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL UND METHODEN	4
2.1	Material	4
2.1.1	Tiermaterial, Futter und Haltung	4
2.1.2	Transplantate	4
2.1.3	Gruppeneinteilung	5
2.1.4	Siliconhülsenmodell	6
2.1.5	Aspirat und peripheres Blut	6
2.2	Methoden	6
2.2.1	Narkose	6
2.2.2	Transplantatentnahme bei den Spender- tieren	7
2.2.3	Transplantation	7
2.2.4	Operatives Vorgehen bei der Kontroll- gruppe	8
2.2.5	Medikamentöse Therapie	8
2.2.6	Immunologische Überwachung	8
2.2.6.1	Feinnadelaspiration	9
2.2.6.2	Blutentnahme	10
2.2.6.3	Zytozentrifugation und Färbung	10
2.2.6.4	Zelldifferenzierung	10
2.2.7	Versuchsdauer	11
2.2.8	Histologische Untersuchungen	11
2.2.9	Statistische Methode: Kruskal-Wallis- Test	11

3.	ERGEBNISSE	13
3.1	Überlebenszeit	13
3.2	Leukozytenpopulationen im Aspirat und im peripheren Blut	14
3.2.1	Histiozyten	14
3.2.1.1	Morphologie und Funktion der Histiozyten	14
3.2.1.3	Histiozyten im Aspirat	15
3.2.2	Gesamtlymphozyten	20
3.2.2.1	Gesamtlymphozyten im Aspirat	20
3.2.2.2	Gesamtlymphozyten im peripheren Blut	27
3.2.3	Aktivierete Lymphozyten und Lymphoblasten	32
3.2.3.1	Morphologie und Funktion der aktivierten Lymphozyten und Lymphoblasten	32
3.2.3.2	Aktivierete Lymphozyten und Blasten im Aspirat	32
3.2.3.3	Aktivierete Lymphozyten und Blasten im peripheren Blut	39
3.2.4	Monozyten im Aspirat	44
3.2.4.1	Monozyten im peripheren Blut	49
3.2.5	Neutrophile Granulozyten im Aspirat	54
3.2.5.1	Neutrophile Granulozyten im peripheren Blut	58
3.2.6	Eosinophile Granulozyten im Aspirat	62
3.2.6.1	Eosinophile Granulozyten im peripheren Blut	66
3.2.7	Plasmazellen, Metamyelozyten, basophile Granulozyten im Aspirat und im peripheren Blut	70
3.3	Histologische Ergebnisse	70

4.	DISKUSSION	75
4.1	Grundzüge zellulärer und humoraler Mechanismen bei der Transplantatab- stoßung	75
4.2	Cyclosporin-A als Immunsuppressivum	76
4.3	Methode der in-vivo-Überwachung nach Nerventransplantation	78
4.4	Zelluläre Mechanismen nach Nerventrans- plantation bei Cyclosporin-A-Therapie im allogenen und isogenen Modell	80
4.5	Histologie der Nerventransplantate	85
4.6	Zusammenfassung	87
5.	LITERATUR	88

ABKÜRZUNGEN

CsA = Cyclosporin A

i.m. = intramuskulär

i.v. = intravenös

kg = Kilogramm

mg = Milligramm

N. = Nervus

1. EINLEITUNG

Nerventransplantationen sind heute in der Klinik die Methode der Wahl zur Überbrückung von größeren Nervendefekten (48, 50). Als Transplantatmaterial werden dabei autologe Hautnerven benutzt. Philipeaux und Vulpian wendeten diese Methode als erste schon 1870 an (53). Nachteile dieses Verfahrens sind der zusätzliche operative Eingriff bei der Entnahme der Hautnerven und der Verlust der Sensibilität im entsprechenden Hautareal. Bei großen Nervendefekten kann häufig nicht genügend Material gewonnen werden. Vor allem bei ausgedehnten Zerstörungen der Plexus brachialis und des N. ischiadicus.

Aus diesem Grund wurde seit Ende des vorigen Jahrhunderts in zahlreichen Experimenten versucht, autologe Nerventransplantate zu ersetzen. Dabei wurden neben allogenen und xenogenen Nerven u.a. Knochen, Arterien, Venen und Faszia lata verwendet (13, 35, 36). Xenogene Transplantate verursachen aber massive Abstoßungsreaktionen (5). Gewebefremde Ersatztransplantate werden bindegewebig organisiert und behindern deshalb die Regeneration der Axone (61). Von den beschriebenen Methoden verspricht aus heutiger Sicht neben dem autologen am ehesten das allogene Nerventransplantat Aussicht auf Erfolg. Die Hauptprobleme bei der autologen Nerventransplantation sind falsche Verbindung zusammengehörender Nervenfaszikel, Neurombildung, ischämische Fibrose bei langen Transplantaten ohne primäre Vaskularisierung und Verwachsungen mit dem Transplantatbett (16, 18, 48). Bei allogenen Nerventransplantaten kommt als Kardialproblem die immunologische Abstoßungsreaktion hinzu.

Die zellulären Vorgänge in autologen und allogenen Nerventransplantaten wurden 1973 von Pollard und Fitzpatrick in einer elektronenmikroskopischen Untersuchung beschrieben (57). Die Autoren beobachteten in allogenen Nerventransplantaten eine Invasion von Makrophagen, Lymphozyten, transformierten Lymphozyten und Plasmazellen. Daneben fanden sie Fibroblasten und Kollagenablagerungen, die eine bindegewebige Veränderung des gewebe-fremden Nerven bewirkten. Mit dem Verlust der Axone und der Schwannzellen waren die Transplantate abgestoßen.

Zur Verhinderung der Abstoßung histoinkompatibler allogener Nerventransplantate wurden bisher zahlreiche Methoden angewandt. Verschiedene Autoren konservierten die Transplantate durch Chemikalien oder durch Bestrahlung (31, 32, 44, 46, 66). Durch Konservierung und Bestrahlung werden die Transplantate aber devitalisiert und damit auch Schwannzellen zerstört (38, 56, 67). Damit ist die Myelinisierung der Wirtsaxone erschwert. Schwannzellen des Empfängers müssen erst in das Transplantat einwachsen. Daneben verursacht Bestrahlung eine Fibrose des Endoneuriums, die die Axone in der Regeneration durch das Transplantat behindert.

Eine weitere Methode die Antigenizität der Transplantate zu vermindern, ist die Prädegeneration (10, 11). Dabei wird in vivo am Spendernerven eine Ligatur angelegt. Es kommt zur Degeneration des distalen Axons und der Markscheide mit nachfolgender Phagozytose des Zelldebris. Nach einigen Wochen wird der degenerierte Nerv dann beim Spender entnommen und transplantiert.

Transplantation von Nervenfaszikeln nach Entfernung des Epineuriums wird von Levinthal und Mitarbeitern als beste Möglichkeit zur Verringerung der Abstoßungsreaktion angesehen (40). Andere Arbeitsgruppen versuchen durch Transplantation zwischen unterschiedlich histoinkompatiblen Tieren genauere Informationen zu erhalten (42, 59, 68). Viele Autoren behandeln die Transplantatempfänger mit Immunsuppressiva, zuletzt Zalewski und Gulati mit Cyclosporin A (19, 20, 43, 45, 47, 55, 64, 69, 70, 71, 72).

Eine in vivo-Methode der Überwachung von Nerventransplantaten könnte dazu geeignet sein, nähere Aufschlüsse über die zellulären Vorgänge bei der Abstoßungsreaktion zu erhalten. Die gängigen Methoden der Transplantatüberwachung wie Biopsien oder Probeexzissionen sind allerdings ungeeignet und würden den Nerven irreversibel schädigen. Deshalb haben wir eine Methode entwickelt, die eine kontinuierliche Kontrolle der zellulären Reaktionen erlaubt. Die Transplantate wurden durch eine Silikonhülse geführt und in regelmäßigen Abständen durch Feinnadelpunktion aus dem perinervalen Bereich zellreiches Aspirat gewonnen. Daneben wurde peripheres Blut entnommen. Die Zellen in Aspirat und Blut wurden semi-quantitativ ausgewertet.

Ein Teil der Tiere erhielt Cyclosporin A, um die Auswirkungen dieses Immunsuppressivums auf die zelluläre Immunantwort nach allogener Nerventransplantation zu beobachten. Am 90. postoperativen Tag wurde der Versuch beendet. Die Transplantate und distalen Stümpfe wurden entnommen und histologisch untersucht.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 MATERIAL

2.1.1 Tiermaterial, Futter und Haltung

Der Versuch wurde an 33 männlichen Ratten durchgeführt. Als Transplantatspender dienten genetisch identische RTl^C-Inzuchtratten. Transplantatempfänger waren RTl^C-Inzuchtratten im isogenen Modell bzw. RTl^U-Inzuchtratten im allogenen Modell (21). Diese beiden Rattenstämme unterschieden sich in ihren Haupthistokompatibilitätsorten. Das heißt, sie verfügen über komplett verschiedene Transplantationsantigene und sind damit gewebsunverträglich. RTl-klassifizierte Ratten innerhalb einer Gruppe entsprechen genetisch eineiigen Zwillingen und tolerieren gegenseitig Körpergewebe.

Die Tiere wurden paarweise in Käfigen gehalten und erhielten Rattenhaltungsfutter und Wasser ad libitum.

2.1.2 Transplantate

Als Transplantate wurden 3 cm lange Nervenstücke verwendet, die aus einem N. ischiadicus von Spenderratten entnommen worden waren.

2.1.3 Gruppeneinteilung

Es wurden 4 Gruppen gebildet:

Isogene Gruppe: RTl^C-Ratten erhielten RTl^C-Transplantate.

Allogene Gruppe: RTl^u-Ratten erhielten RTl^C-Transplantate. Die Empfänger wurden nicht spezifisch therapiert.

Cyclosporin-A-Gruppe: RTl^u-Ratten erhielten RTl^C-Transplantate. Die Empfänger wurden mit Cyclosporin A * (=CsA) therapiert.

Leerkontrolle: RTl^u-Ratten wurde der rechte N. ischiadicus durchtrennt. Sie erhielten keine Transplantate.

<u>Gruppe</u>	<u>Spender</u>	<u>Empfänger</u>
Isogene Gruppe (n = 8)	RTl ^C	RTl ^C
Allogene Gruppe (n = 10)	RTl ^C	RTl ^u
Cyclosporin A-Gruppe (n = 11) (allogen)	RTl ^C	RTl ^u
Leerkontrolle (n = 4)	----	----

* Sandimmun^R, Sandoz AG, Basel

2.1.4 Siliconhülsenmodell

Die Transplantate wurden intraoperativ durch eine 2 cm lange Siliconhülse von 3 mm Durchmesser geführt. Diese an beiden Enden offene Hülse eignete sich zur Punktion und Entnahme eines zellreichen Aspirates und damit zur Überwachung der immunologischen Vorgänge im Transplantatbereich.

2.1.5 Aspirat und Blut

Neben dem zellreichen Aspirat aus der Siliconhülse wurde peripheres Blut in regelmäßigen Abständen entnommen.

2.2 METHODEN

2.2.1 Narkose

Die Ratten wurden mit Ether narkotisiert. Dazu wurden sie jeweils in ein Glasgefäß gebracht, dessen Bodenfläche mit ethergetränktem Zellstoff (ca. 10 ml) ausgelegt worden war. Durch das Glas konnte die Reaktion der Tiere beobachtet werden. Im Toleranzstadium wurden sie aus dem Glasgefäß genommen. Anschließend wurde ihnen ein 20 ml-Plastikeinmalspritzenzylinder, gefüllt mit ethergetränkten Mulltupfern vor die Nasenöffnung gelegt, um die Narkosetiefe zu lenken. Bei einigen Tieren kam es mit dieser Methode zum kurzfristigen Atemstillstand. Durch Sauerstoffinsufflation konnte aber in allen Fällen erfolgreich reanimiert werden.

2.2.2 Transplantatentnahme bei den Spendertieren

Die narkotisierten Tiere wurden jeweils im Bereich der linken hinteren Extremität enthaart. Unter sauberen, aber nicht sterilen Kautelen wurde ein 2 cm langer Hautschnitt angelegt. Unterhautfettgewebe, Muskelfaszie und M. biceps femoris wurden durchtrennt. Der freipräparierte N. ischiadicus wurde knapp oberhalb seiner Teilung in N. peroneus communis und N. tibialis bzw. 3 cm proximal dieser Stelle durchtrennt und bis zur unmittelbar anschließenden Transplantation in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt. Danach wurden die Spender euthanasiert.

2.2.3 Transplantation

Bei den Transplantatempfängern wurde ebenso - wie oben beschrieben - der N. ischiadicus freipräpariert und knapp oberhalb der Teilung in N. peroneus communis und N. tibialis durchtrennt. Dabei keine Exzision eines Nervenstücks. Mit mikrochirurgischer Technik wurde unter Verwendung eines Operationsmikroskops* der proximale Nervenstumpf und das Transplantat mit epineuraler Naht anastomosiert. Anschließend wurde das Transplantat durch die Siliconhülse geführt. Transplantat und Siliconhülse wurden über den M. biceps femoris transponiert und so subcutan gelagert. Diese Verlagerung erleichterte spätere Punktionen. Die an beiden Seiten offene Hülse wurde an den Enden mit je einer Einzelknopfnahse an der Muskelfaszie fixiert. Versorgung der distalen Ana-

Operationsmikroskop: Zeiss, Oberkochen, BRD

stomose in analoger Technik. Anschließend Wundverschluß.

2.2.4 Operatives Vorgehen bei der Kontrollgruppe

Um mögliche Fremdkörperreaktionen durch die Siliconhülse von Abstoßungsreaktionen auf das Transplantat unterscheiden zu können, wurde bei der Leerkontrolle die Hülse ohne Transplantat implantiert. Bei dieser Gruppe wurde der N. ischiadicus aber durchtrennt, um vergleichbare Versuchsbedingungen zu erreichen.

2.2.5 Medikamentöse Therapie

Allen Versuchstieren wurde zur Infektionsprophylaxe ab dem Operationstag in 3tägigen Abständen 15 mg Tardomyocel*, ein Depot-Penicillinpräparat, i.m. injiziert.

Eine der vier Versuchsgruppen erhielt CsA zur Immunsuppression ab dem Tag -1 bis zum 28. postoperativen Tag täglich 17 mg/kg Körpergewicht. Das Medikament war in Intralipid** gelöst und wurde i.v. verabreicht.

2.2.6 Immunologische Überwachung

Zur in vivo-Überwachung der immunologischen Reaktionen nach der Transplantation wurde die Methode der Feinna-

* Tardomyocel^R, Bayer Leverkusen

** Intralipid^R 20 % Vitrum, Fresenius AG

delaspiration nach Pasternak und Mitarbeitern (52) bzw. Hammer (26) modifiziert. Biopsien in die Transplantate konnten wegen der speziellen Regenerationsbedingungen von peripherem Nervengewebe nicht vorgenommen werden. Statt dessen wurde das zellreiche Aspirat aus der unmittelbaren Umgebung des Transplantates - aus der Siliconhülse - gewonnen. Dies geschah unter der Vorstellung, daß bei Abstoßungsvorgängen im Transplantat auch die Nahumgebung von der Invasion immunkompetenter Zellen betroffen ist.

2.2.6.1 Feinnadelaspiration

Postoperativ wurde in 3tägigen Abständen mit einer dünnen Spinalnadel* aus der Siliconhülse Aspirat gewonnen. Dazu mußten die Tiere mit Ether narkotisiert werden, wie vorne beschrieben. Das Hautareal über der subcutan implantierten Hülse wurde enthaart und desinfiziert. Einer 10 ml-Einmalplastikspritze mit 1 ml physiologischer Kochsalzlösung wurde die Kanüle aufgesetzt. Die leicht tastbare subcutan liegende Hülse wurde vorsichtig leicht angehoben und die Nadel waagrecht knapp unterhalb des oberen Randes der Hülse eingestochen, um das Transplantat nicht zu gefährden. In allen Fällen konnte mit dieser Technik ausreichend Material gewonnen werden.

* Spinalkanüle Quinckeschliff 25 G 3 1/2 Becton Dickinson

2.2.6.2 Blutentnahme

In den gleichen Zeitabständen, d.h. alle 3 Tage postoperativ wurde peripheres Blut entnommen. Es wurde durch Einstich in den Schwanz der Tiere mit einer sterilen Injektionskanüle gewonnen.

2.2.6.3 Zytozentrifugation und Färbung

Aspirat und Blut wurden zytozentrifugiert*. Je 200 µl des gewonnenen Materials wurden in ein spitzes Zentrifugenglas gespült. Bei 5.000 Umdrehungen/min. während 5 Minuten wurde das Material auf Objektträger aufgebracht. Dann Trocknung und Färbung nach Pappenheim.

2.2.6.4 Zelldifferenzierung

Unter dem Lichtmikroskop wurden semiquantitativ jeweils 2 x 100 weiße Zellen aufgrund ihrer Morphologie differenziert. Durch Mittelwertbildung wurde jeweils aus beiden Auszählungen der Bestwert bestimmt.

Als Parameter für Abstoßungsvorgänge wurde dabei das prozentuale Vorkommen von Lymphozyten und ihren aktivierten Formen sowie Monozyten genommen, denn diese mononucleären Zellpopulationen spielen die entscheidende Rolle bei der zellulären Transplantatabstoßung.

* Cytospin 2, Shandon Scientific Co., London

2.2.7 Versuchsdauer

Der Versuch wurde am 90. postoperativen Tag beendet. Bei der Leerkontrolle wurde bereits am 30. Tag abgebrochen, da die inflammatorische Reaktion zu diesem Zeitpunkt schon abgeklungen war.

2.2.8 Histologische Untersuchungen

Die Transplantate wurden mit den distalen Stümpfen am 90. postoperativen Tag entnommen und in Epon eingebettet. Die Präparate wurden semidünn quergeschnitten, mit Osmiumtetroxyd und Thionin-Akridin gefärbt und lichtmikroskopisch untersucht.

2.2.9 Statistische Methode: Kruskal-Wallis-Test

Zur Überprüfung von signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen eignete sich die Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis (37), verbunden mit multiplen Vergleichen nach Dunn (12). Der Kruskal-Wallis-Test prüft die Alternativhypothese bei Stichproben, die nicht einer gleichen Grundgesamtheit angehören. Der Test ist parameterfrei, d.h. eine Normalverteilung ist nicht notwendig. Eine Normalverteilung war für vorliegende Arbeit nicht bekannt. Es existierten keine Untersuchungen, auf die Bezug genommen werden könnte.

Der Kruskal-Wallis-Test erlaubt - zusammen mit den multiplen Vergleichen nach Dunn - mehrere Gruppen untereinander über einen längeren Zeitraum zu vergleichen. Dazu

werden pro Meßtag, Zellpopulation und Gruppe Mittelwerte aus den Einzelergebnissen gebildet.

Der Test wurde vom 3. bis zum 30. postoperativen Tag angewandt, d.h. von der 1. bis zur 10. Messung, da eine akute immunologische Abstoßreaktion am ehesten im Zeitraum der ersten 30 Tage zu erwarten war.

3. E R G E B N I S S E

3.1 ÜBERLEBENSZEIT

Von den insgesamt 33 Versuchstieren verstarben 5 während der 90tägigen Dauer des Experiments. Davon allein in der CsA-Gruppe 4 Tiere, dies am 9. Tag (n=2), am 42. Tag (n=1) und am 48 Tag (n=1). Von den 8 Tieren der isogenen Gruppe starb eines am 42. Tag. In den beiden übrigen Gruppen gab es keine Verluste.

Bei allen vorzeitig verstorbenen Tieren konnten bei der Obduktion makroskopisch multiple Lungenabszesse nachgewiesen werden. Die deutlich erhöhte Mortalität in der CsA-Gruppe war am ehesten Folge der verminderten Immunabwehr, eine Nebenwirkung aller Immunsuppressiva. Daneben muß die relativ hohe Dosierung von CsA und damit ein toxischer Effekt dieser Substanz als Ursache in Betracht gezogen werden. Die Leukozytenpopulationen in Exsudat und Blut waren bei allen vorzeitig verstorbenen Tieren präfinal gegenüber den übrigen Tieren der jeweiligen Gruppen nicht abweichend. Deshalb wurden diese Ergebnisse mitberücksichtigt, um eine möglichst umfangreiche Aussage zu erhalten.

3.2 LEUKOZYTENPOPULATIONEN IM ASPIRAT UND IM PERIPHEREN BLUT

Bei der Differenzierung von Aspiratzellen und Blutzellen wurden diese Leukozytenpopulationen gefunden:

- Lymphozyten
- Aktivierte Lymphozyten und Lymphoblasten
- Plasmazellen
- Monozyten
- Histiozyten
- Neutrophile Granulozyten
- Eosinophile Granulozyten
- Basophile Granulozyten
- Metamyelozyten

Histiozyten als gewebständige Makrophagen konnten nur im Exsudat nachgewiesen werden. Alle anderen Zellen waren sowohl im Exsudat als auch im peripheren Blut zu finden.

3.2.1 Histiozyten

3.2.1.1 Morphologie und Funktion der Histiozyten

Histiozyten gehören zu der Gruppe der Gewebsmakrophagen. Sie stimmen morphologisch und funktionell mit den Monozyten des Blutes überein. Bei der Emigration ins Gewebe werden Monozyten zu Makrophagen transformiert (14).

Es handelt sich bei diesen Histiozyten um große rundliche bis ovale Zellen mit einem Durchmesser von 15 bis 25 μm . Ihr Zytoplasma ist nach Pappenheim-Färbung je nach Funktionszustand hellgraublau bis hellblau und ent-

hält häufig rötliche Granula. Vakuolen im Zytoplasma oder phagozytisiertes Material wie Erythrozyten oder Fetttröpfchen sind nicht selten. Meist besitzen diese Zellen einen Nucleus, der grobschollig oder auch locker homogen erscheint und ein oder mehrere Kernkörperchen enthält. Daneben kommen auch zwei- oder dreikernige Histiozyten vor (2). Außer ihrer Funktion bei immunologischen Abwehrmechanismen dienen Histiozyten unter anderem dem Abbau körpereigenen und nichtkörpereigenen Materials (27). Nach Nervenläsionen sind sie an der Phagozytose degenerierten Myelins beteiligt (50).

3.2.1.3 Histiozyten im Aspirat (Tab. 1-4)

Es konnten in allen Aspiratproben - auch in der Leerkontrolle - Histiozyten nachgewiesen werden. Sie kamen in allen vier Gruppen in vergleichbaren Anteilen vor. Damit ist eine wesentliche Funktion dieser Zellpopulation bei der Transplantatabstoßung unwahrscheinlich.

Die Einwanderung dieser Zellen in den Transplantatbereich dürfte vielmehr auf eine Fremdkörperreaktion gegen die Siliconhülse zurückzuführen sein. Von verschiedenen Autoren wurden früher solche Reaktionen auf Silicon mit Bildung einer fibrösen Kapsel und massenhaft Histiozytenansammlungen beschrieben (63, 65).

Auffallend war eine kontinuierliche Zunahme der Histiozyten innerhalb der ersten 30 Tage bei allen Gruppen bis auf Werte um durchschnittlich 40 - 50 % der weißen Zellen. Die Ausgangswerte bei der ersten Messung lagen im Durchschnitt zwischen 10 % und 25 % bei allen Grup-

pen. Vom 30. bis zum 90. Tag bewegten sich die Histiozytenwerte vergleichbar etwa zwischen 30 % und 60 %. Bei fast allen Tieren kam es im Laufe des Versuchs zu lebhaften Bewegungen bei den Histiozytenanteilen. Dabei waren Differenzen von mehr als 50 % dieser Zellen beim selben Tier an aufeinanderfolgenden Meßtagen nicht selten. Auffälligerweise bestand praktisch immer eine eindeutige Wechselbeziehung zwischen Histiozyten und Gesamtlymphozyten im Aspirat. Stieg die eine Zellpopulation an, kam es zum Absinken der anderen und umgekehrt.

Als Ursache für dieses Phänomen muß die Technik der Blindpunktionen angesehen werden. Wurde nämlich mit der Punktionskanüle an der Innenfläche der Siliconhülse entlanggestreift, konnten viele Histiozyten aspiriert werden. Wurde die fibröse Kapsel um die Siliconhülse nicht oder nur leicht tangiert, enthielt das Aspirat nur wenige Histiozyten. Deshalb wurde versucht, 2 x 100 weiße Zellen ohne Histiozyten auszuzählen. Dabei konnten aber in vielen Fällen nicht mehr ausreichend andere Zellen differenziert werden.

Berücksichtigt man, daß dieser zufällige Fehler bei allen 33 Tieren gleichmäßig verteilt war, resultierten daraus zwar große Bewegungen im Zellbild, das Ergebnis wurde deshalb aber nicht in eine bestimmte Richtung beeinflusst.

Tabelle 1: Histiozyten im Aspirat, allogene Gruppe

Tag	n	Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
3	9		3	4	34	10	10	30	11	9	-	5	11,5
6	9		36	12	23	14	12	55	55	-	9	10	25,0
9	10		14	3	8	19	2	3	14	14	8	5	9,0
12	10		11	14	13	1	3	3	2	4	19	32	10,0
15	9		40	16	29	6	20	13	-	10	39	34	23,0
18	10		13	39	17	18	23	28	12	8	24	22	20,5
21	9		29	19	20	7	24	16	28	-	53	43	26,5
24	9		89	7	65	39	69	21	68	21	32	-	45,5
27	7		38	37	25	36	-	38	-	-	49	73	42,5
30	8		8	9	21	-	73	75	-	78	33	86	48,0
33	10		25	81	83	21	53	76	75	42	91	48	59,5
36	8		85	76	50	-	31	38	-	35	87	50	55,0
39	8		11	-	70	-	97	66	85	94	40	89	69,0
42	9		60	27	76	44	76	79	80	40	-	79	62,5
45	9		-	2	58	52	79	43	92	5	79	17	47,5
48	9		16	5	42	41	50	92	75	60	92	-	52,5
51	10		7	11	30	53	55	62	38	21	72	85	43,5
54	10		24	4	31	17	34	95	30	9	76	79	40,0
57	10		1	5	83	15	38	46	82	44	75	80	47,0
60	9		1	4	19	26	68	53	46	10	65	-	32,5
63	10		25	9	37	82	68	89	23	35	56	63	48,5
66	10		6	1	9	5	25	61	26	57	67	82	33,5
69	9		9	12	36	58	64	70	68	46	84	-	49,5
72	4		1	1	66	-	34	-	-	-	-	-	25,5
75	6		32	21	27	20	-	-	-	-	87	69	41,0
78	10		2	1	78	44	39	37	41	39	87	92	46,0
81	8		3	3	69	22	40	97	86	53	-	-	46,5
84	4		-	-	96	76	-	-	-	-	67	79	79,5
87	3		-	-	-	-	-	82	90	23	-	-	65,0
90	1		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tag = postoperativer Tag

$\underline{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

Tabelle 2: Histiocyten im Aspirat, isogene Gruppe

Tag	n	Tier	11	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{x}$
3	5		7	-	32	19	6	-	2	-	13,0
6	6		38	-	25	-	20	13	3	18	19,5
9	8		29	7	15	9	16	35	16	19	18,5
12	8		16	33	16	20	5	42	12	7	19,0
15	8		14	16	21	16	48	24	18	11	21,0
18	8		21	13	34	25	92	41	25	8	33,5
21	7		11	47	24	22	-	41	12	40	29,5
24	8		22	18	17	21	56	41	83	81	42,5
27	5		45	23	22	-	-	-	90	80	52,0
30	6		54	55	33	19	-	-	55	25	40,0
33	7		29	58	71	3	21	52	92	-	46,5
36	8		22	55	56	6	13	30	8	49	30,0
39	8		40	65	25	15	1	59	89	66	45,0
42	7		8	25	13	17	9	70	+	83	32,0
45	7		71	23	32	3	11	74		31	35,0
48	7		31	62	6	20	22	34		80	36,5
51	5		25	43	-	-	41	43		63	43,0
54	7		85	60	28	37	58	33		74	53,5
57	5		-	-	33	21	40	25		65	37,0
60	7		91	91	60	42	44	39		82	64,0
63	7		48	27	80	22	45	67		70	51,5
66	7		7	36	49	51	87	65		36	47,5
69	7		79	75	78	62	11	12		18	48,0
72	7		65	49	50	19	13	41		49	41,0
75	7		34	19	8	60	2	56		68	35,5
78	4		60	43	58	70	-	-		-	58,0
81	5		97	83	33	41	8	-		-	52,5
84	4		76	69	59	47	-	-		-	63,0
87	7		41	64	25	66	17	32		49	42,0
90	7		32	53	17	58	54	88		82	55,0

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

* = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+ = Exitus des Versuchstieres

Tabelle 3: Histiozyten im Aspirat, CsA-Gruppe

Tag	n	Tier	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	$\bar{x}$
3	11		59	7	7	52	9	19	9	19	30	12	24	22,5
6	10		29	23	39	37	-	17	0	21	32	11	17	23,5
9	7		46	52	-	24	+	+	-	35	16	5	11	27,0
12	9		27	14	21	31			46	7	9	23	37	24,0
15	9		27	7	6	15			48	15	16	6	22	18,0
18	9		43	34	19	8			23	10	45	36	18	26,0
21	9		39	31	29	23			41	25	74	68	62	43,5
24	9		43	35	39	34			41	38	48	41	69	43,0
27	8		28	6	54	-			63	60	80	64	82	56,0
30	8		14	33	15	80			-	-	39	73	91	49,5
33	9		50	56	50	70			34	70	78	45	66	57,5
36	8		46	17	35	65			-	45	68	50	63	48,5
39	8		44	84	24	30			-	46	28	83	31	46,5
42	6		3	9	2	13			-	+	90	-	23	23,5
45	7		3	-	13	9			7		11	7	43	13,5
48	5		65	-	3	65			+		-	7	4	35,0
51	7		51	71	76	1					35	6	76	45,0
54	6		77	-	28	79					71	59	47	60,0
57	6		54	-	52	75					73	55	28	56,0
60	7		80	62	75	41					50	44	33	55,0
63	7		52	16	54	25					7	24	28	29,5
66	7		60	60	79	83					80	82	74	74,0
69	7		42	12	35	44					67	47	43	41,5
72	7		60	4	48	59					84	70	51	53,5
75	7		55	66	49	24					68	68	44	55,0
78	6		93	66	88	56					-	50	28	63,5
81	6		40	61	23	74					50	64	-	52,0
84	7		65	72	86	66					58	54	6	58,0
87	6		44	42	65	77					82	79	-	65,0
90	3		62	51	51	-					-	-	-	54,5

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

Tabelle 4: Histiozyten im Aspirat, Leerkontrolle

Tag	n	Tier	30	31	32	33	$\bar{x}$
3	2		-	-	14	21	17,5
6	3		24	18	9	-	17,0
9	2		15	30	-	-	22,5
12	4		16	18	8	26	17,0
15	4		42	33	52	17	36,0
18	4		12	37	30	44	30,5
21	4		15	20	15	42	23,0
24	4		19	51	44	46	40,0
27	4		22	32	62	39	38,5
30	4		30	62	29	56	44,0

Tag = postoperativer Tag

$\underline{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

3.2.2 Gesamtlymphozyten

3.2.2.1 Gesamtlymphozyten im Aspirat

(Tab. 5-8 und Abb. 1)

Neben den Histiozyten wurden im Aspirat als zweite große Zellpopulation viele Lymphozyten gefunden. Die Gesamtlymphozyten verhielten sich während des Versuchs fast spiegelbildlich zu den Histiozyten bei nahezu allen Versuchstieren. Das heißt, daß auch bei den Lymphozyten aus Gründen der Aspirationstechnik bzw. der Blindpunktionen erhebliche Bewegungen an aufeinanderfolgenden Meßtagen registriert wurden. Wurden viele Histiozyten aspiriert, sank der prozentuale Anteil der Lymphozyten und umgekehrt. Besonders deutliche Beispiele hierfür waren aus der allogenen Gruppe Tier Nr. 1 am 27. Tag, Tier Nr. 2 am 24. Tag oder Tier Nr. 3 am 33. Tag.

In der isogenen Gruppe z.B. Tier Nr. 11 am 6. Tag, Tier Nr. 12 am 63. Tag. In der CsA-Gruppe wurden solche gravierenden Zellanstiege oder -abfälle genauso gefunden: z.B. Tier Nr. 19 am 42. Tag oder Tier Nr. 20 am 27. Tag. Vergleichbar auch die Kontrollgruppe: z.B. Tier Nr. 30 am 18. Tag, Tier Nr. 31 am 21. Tag.

In der CsA-Gruppe fiel eine Verminderung der Gesamtlmphozyten im Aspirat gegenüber den übrigen Gruppen während der ersten 33 Tage auf. Dieses Ergebnis kam nicht durch auffallend niedrige Werte einzelner Tiere zustande. Vielmehr war bei allen Tieren der Gruppe dieser Trend nachweisbar. Im Kruskal-Wallis-Test und den multiplen Vergleichen nach Dunn konnte der signifikante Unterschied statistisch bestätigt werden. Die allogene Gruppe, die isogene Gruppe und die Kontrollgruppe waren demgegenüber im Verlauf untereinander nicht signifikant abweichend.

Die Mittelwerte der Gesamtlmphozyten im Aspirat bewegten sich in der allogenen Gruppe zwischen 14 % am 39. und am 84. Tag bzw. 49,5 % am 75. Tag. In der isogenen Gruppe wurde der niedrigste Wert von 18 % schon am 3. Tag gefunden, das Maximum mit 59,5 % dieser Zellen am 36. Tag. In der CsA-Gruppe lagen die Gesamtlmphozyten im Mittel zwischen 15,5 % am 9. Tag und 59,5 % am 45. Tag. Die Kontrollgruppe erreichte Zahlen zwischen 31 % am 15. Tag und 54,5 % am 6. Tag.

Abbildung 1: Gesamtlymphozyten im Aspirat. Während der ersten 30 Tage (Kruskal-Wallis-Test und multiple Vergleiche nach Dunn) signifikante Verringerung dieser Zellen bei der CsA-Gruppe gegenüber den übrigen Gruppen.

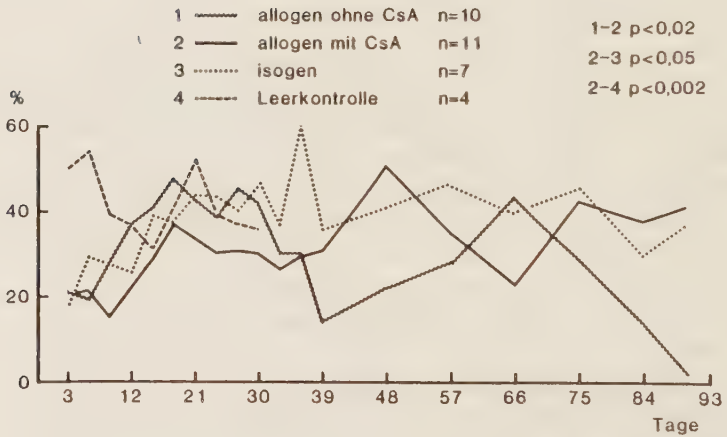


Tabelle 5: Gesamtlymphozyten im Aspirat, allogene Gruppe

Tag	n	Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
3	10		5	6	7	22	4	35	48	15	24	48	21,0
6	9		12	3	7	13	35	25	23	-	26	36	20,0
9	10		30	4	11	17	28	50	31	37	44	43	29,0
12	10		28	5	15	47	53	35	65	17	58	55	37,5
15	9		40	21	21	47	58	64	-	38	34	52	41,0
18	10		64	14	33	53	41	50	71	61	50	48	48,0
21	9		25	43	58	68	45	57	30	-	22	43	43,0
24	9		8	86	24	50	15	40	16	58	54	-	38,5
27	7		53	46	65	46	-	51	-	-	29	26	45,0
30	8		89	86	71	-	18	2	-	15	43	12	42,0
33	10		57	13	16	63	35	17	22	44	8	28	30,5
36	8		10	17	25	-	26	43	-	53	11	48	30,5
39	8		5	-	21	-	3	13	11	6	47	8	14,0
42	9		36	64	22	52	20	14	19	51	-	18	33,0
45	9		-	8	22	37	18	44	3	79	16	68	33,0
48	9		6	10	45	44	40	4	21	29	5	-	22,0
51	10		9	14	25	19	37	31	49	54	21	7	26,5
54	10		5	8	32	70	62	4	50	29	20	20	30,0
57	10		24	12	6	57	56	48	15	37	21	16	29,0
60	9		10	3	41	35	29	37	46	59	33	-	32,5
63	10		14	48	35	11	29	6	59	29	41	26	29,5
66	10		29	40	41	77	67	30	59	33	34	17	43,5
69	9		40	40	38	21	30	24	24	44	16	-	31,0
72	4		47	64	26	-	60	-	-	-	-	-	49,5
75	6		16	10	61	49	-	-	-	-	10	26	28,5
78	10		39	20	21	40	34	24	37	34	11	7	26,5
81	8		28	47	20	57	34	3	12	28	-	-	28,5
84	4		-	-	4	18	-	-	-	-	18	16	14,0
87	3		-	-	-	-	-	11	6	32	-	-	16,0
90	1		2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

Tabelle 6: Gesamtlymphozyten im Aspirat, isogene Gruppe

Tag	n	Tier	11	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{x}$
3	5		4	-	5	3	19	-	25	-	18,0
6	6		43	-	46	-	32	16	25	16	29,5
9	8		44	21	27	33	16	34	20	27	27,5
12	8		41	5	30	40	24	9	33	30	25,5
15	8		68	13	47	46	22	20	62	36	39,0
18	8		61	28	19	61	4	20	54	52	37,5
21	7		13	35	56	63	-	46	63	38	44,0
24	8		61	37	75	69	37	45	11	15	43,5
27	5		47	67	66	-	-	-	5	18	40,0
30	6		26	30	60	67	-	-	35	64	46,5
33	7		59	28	28	91	10	34	8	-	36,5
36	8		71	37	39	79	73	60	84	39	59,5
39	8		52	31	65	81	1	20	6	26	35,0
42	7		76	44	76	68	7	23	+	16	43,5
45	7		24	70	61	81	6	20		4	37,5
48	7		39	32	82	50	18	45		20	40,5
51	5		67	45	-	-	49	52		37	50,0
54	7		14	38	62	51	33	55		23	37,5
57	5		-	-	47	67	24	68		29	47,0
60	7		6	8	31	55	49	56		18	32,5
63	7		45	68	8	75	40	26		27	41,0
66	7		46	49	42	40	13	35		58	39,5
69	7		19	22	17	31	16	82		56	34,5
72	7		30	49	42	77	27	58		48	46,5
75	7		64	73	80	25	8	31		23	45,5
78	4		34	51	21	23	-	-		-	32,0
81	5		2	15	61	51	5	-		-	26,5
84	4		13	25	34	48	-	-		-	30,0
87	7		43	27	63	25	24	47		38	38,0
90	7		46	37	76	31	44	9		14	37,0

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

x = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+ = Exitus des Versuchstieres

Tabelle 7: Gesamtlymphozyten im Aspirat, CsA-Gruppe

Tag	n	Tier	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	$\bar{x}$
3	11		22	46	50	7	13	6	0	27	7	12	40	20,5
6	10		36	13	26	12	-	15	25	22	20	7	45	21,5
9	7		20	7	-	8	+	+	-	24	23	15	12	15,5
12	9		40	23	35	15			20	29	18	10	17	22,5
15	9		52	4	31	32			22	27	48	15	32	28,5
18	9		44	13	48	46			19	40	37	35	56	37,0
21	9		50	28	43	60			11	47	14	24	29	33,5
24	9		38	31	34	30			7	34	44	42	15	30,0
27	8		56	70	38	-			14	31	9	23	15	30,5
30	7		64	32	49	14			-	-	26	21	7	30,0
33	9		35	22	42	22			8	24	12	50	26	26,5
36	8		41	28	48	12			-	35	19	37	24	30,0
39	8		23	13	66	31			-	44	20	16	39	31,0
42	6		69	78	88	49			-	+	10	-	58	59,0
45	7		68	-	75	50			59		79	60	26	59,5
48	5		32	-	62	30			+		-	76	56	51,0
51	7		39	28	18	70					61	93	20	47,0
54	6		16	-	48	17					9	33	39	27,0
57	6		36	-	40	16					20	37	60	34,5
60	7		18	31	20	40					42	44	63	36,5
63	7		30	64	39	46					84	69	65	56,5
66	7		38	34	20	14					15	18	23	22,5
69	7		52	76	53	40					28	49	54	50,5
72	7		35	83	47	30					16	22	44	39,5
75	7		42	34	48	69					31	26	50	43,0
78	6		6	31	9	39					-	45	59	31,0
81	6		59	32	64	25					46	30	-	42,0
84	7		34	26	13	30					40	40	84	38,0
87	6		42	54	31	22					18	21	-	29,5
90	3		32	46	47	-					-	-	-	41,5

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

= Exitus des Versuchstieres

Tabelle 8: Gesamtlymphozyten im Aspirat, Leerkontrolle

Tag	n	Tier	30	31	32	33	$\bar{x}$
3	2		-	-	61	38	49,5
6	3		37	41	85	-	54,5
9	2		34	43	-	-	38,5
12	4		50	28	32	38	37,0
15	4		31	46	37	11	31,0
18	4		76	32	37	20	41,0
21	4		73	60	24	49	51,5
24	4		54	40	33	27	38,5
27	4		43	35	29	41	37,0
30	4		55	28	32	28	35,5

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

3.2.2.2 Gesamtlymphozyten im peripheren Blut

(Tab. 9 - 11 und Abb. 2)

Im peripheren Blut wurden bei allen Tieren aller Gruppen häufig über längere Strecken Lymphozytenwerte unter der Norm gefunden. Im normalen Blutbild der Ratte sind 65 - 84 % Lymphozyten zu erwarten (1). Als Ursache dieser Lymphopenien müssen am ehesten bakterielle Infektionen bzw. Parasiteninfektionen mit Granulozytose bei relativer Lymphopenie angenommen werden. Die allogene Gruppe und die isogene Gruppe differierten bei dieser Zellpopulation im Verlauf nicht signifikant. Demgegenüber war die Lymphopenie in der CsA-Gruppe in den ersten 45 Tagen noch deutlicher ausgeprägt als im Aspirat (Abb. Nr. 2). Diese Tendenz wurde bei allen Tieren der CsA-Gruppe beobachtet. Der Grund für diese auffallende Abweichung dürfte ein lymphozytensupprimierender Effekt

von CsA sein. Mit 17 mg/kg Körpergewicht wurde bei diesem Versuch eine hohe Dosierung gewählt. Es ist denkbar, daß das Medikament schon im toxischen Bereich lag und aufgrund hoher Blutspiegel diese Veränderung erklärbar ist.

Abbildung 2: Gesamtlymphozyten im peripheren Blut.

Während der ersten 30 Tage signifikante Verringerung dieser Zellen bei der CsA-Gruppe gegenüber den übrigen Gruppen.

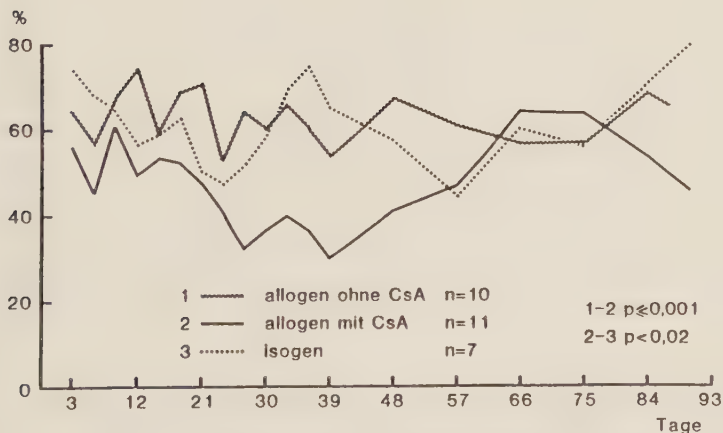


Tabelle 9: Gesamtlymphozyten im peripheren Blut,
allogene Gruppe

Tag	n	Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
3	10		49	61	78	74	52	53	68	67	57	75	63,5
6	10		75	72	60	76	34	24	42	66	65	57	57,0
9	10		88	69	46	66	64	66	64	66	67	76	68,0
12	10		61	74	70	80	88	56	65	74	76	88	74,0
15	10		50	56	74	43	80	45	61	61	49	68	59,0
18	8		90	53	43	71	72	82	61	82	-	-	68,5
21	7		80	72	80	61	76	79	-	-	50	-	71,0
24	10		51	39	65	58	46	65	33	55	68	53	53,0
27	9		86	78	67	54	-	83	67	62	42	42	64,0
30	10		75	68	54	61	24	54	72	66	63	66	60,5
33	10		84	78	84	46	43	81	35	72	85	54	66,0
36	9		-	63	72	47	41	71	57	83	65	49	60,5
39	8		-	-	60	55	61	78	54	71	31	23	54,0
42	10		44	64	47	51	26	65	44	47	37	42	47,5
45	9		-	56	30	33	58	39	26	20	60	71	44,0
48	10		60	74	68	92	61	68	66	47	71	71	67,5
51	10		72	67	83	77	55	72	55	43	63	70	65,5
54	10		81	85	57	73	54	62	60	54	73	92	69,0
57	8		34	47	44	65	75	66	-	-	75	89	61,5
60	8		26	30	39	31	78	81	75	60	-	-	52,5
63	5		81	68	55	68	-	-	-	-	68	-	68,0
66	8		55	13	61	56	71	63	76	60	-	-	57,0
69	4		76	65	55	61	-	-	-	-	-	-	64,5
72	3		42	84	71	-	-	-	-	-	-	-	60,5
75	6		49	68	79	74	-	-	-	-	18	58	57,5
78	7		-	10	-	-	55	33	68	68	44	31	40,0
81	7		65	56	52	67	48	-	69	19	-	-	53,5
84	2		-	-	-	-	-	-	-	-	58	80	69,0
87	3		-	-	-	-	54	69	76	-	-	-	66,5
90	0		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

x = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

Tabelle 10: Gesamtlymphozyten im peripheren Blut,
isogene Gruppe

Tag	n	Tier	11	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{x}$
3	8		67	96	82	89	91	76	47	42	73,5
6	8		86	73	77	76	66	67	62	47	68,0
9	8		88	86	77	34	56	51	74	50	64,5
12	8		82	44	88	48	39	57	32	67	57,0
15	7		62	72	35	-	60	66	61	59	59,5
18	8		88	84	80	60	56	46	49	39	63,0
21	8		55	34	65	50	50	62	46	39	50,5
24	8		54	65	32	73	35	54	33	38	47,5
27	6		49	71	33	45	-	-	61	52	52,0
30	6		50	66	62	49	-	71	54	-	58,5
33	8		75	79	43	62	76	81	76	63	69,5
36	8		52	86	60	84	66	85	81	86	75,0
39	7		61	65	54	-	86	69	41	80	65,0
42	7		61	89	36	76	46	75	+	47	61,0
45	7		39	58	46	33	75	73		41	53,5
48	7		59	65	35	68	53	60		65	58,0
51	6		-	53	46	51	34	18		34	39,0
54	6		-	56	66	68	25	42		25	47,0
57	6		38	-	37	48	55	38		52	44,5
60	7		54	28	26	70	41	23		37	40,0
63	7		69	76	50	62	28	45		64	53,5
66	7		89	78	49	59	56	43		55	61,0
69	7		81	82	54	65	48	52		46	61,0
72	6		84	80	43	66	56	-		23	58,5
75	7		53	69	71	68	56	42		41	57,0
78	4		70	63	58	71	-	-		-	65,5
81	4		69	46	42	54	-	-		-	52,5
84	4		81	64	79	54	-	-		-	69,5
87	7		82	79	84	82	29	46		49	62,5
90	4		71	83	66	81	-	-		-	75,5

Tag = postoperativer Tag

$\underline{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

Tabelle 11: Gesamtlymphozyten im peripheren Blut,
CsA-Gruppe

Tag	n	Tier	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	$\bar{x}$
3	10		88	62	71	98	62	-	63	22	18	27	70	58,0
6	10		-	78	23	48	24	44	58	41	26	61	49	45,0
9	7		-	81	69	30	+	+	25	51	-	82	89	61,0
12	9		64	28	41	58			31	24	68	63	70	49,5
15	9		66	44	85	26			72	30	46	38	75	53,5
18	9		76	70	18	47			26	55	52	39	90	52,5
21	9		55	33	44	68			58	47	56	18	49	47,5
24	8		45	43	35	62			33	28	35	49	-	41,0
27	9		53	24	25	34			27	16	29	30	51	32,5
30	8		-	18	31	49			21	39	17	51	68	36,5
33	9		37	10	40	35			32	53	46	58	51	40,0
36	8		69	12	25	18			-	46	55	49	24	36,5
39	8		32	23	27	20			-	26	43	56	13	30,0
42	7		38	49	31	55			-	+	29	67	48	45,0
45	6		27	-	18	18			-		30	37	29	26,5
48	4		-	-	35	55			+		-	38	39	41,5
51	6		62	-	32	48					68	75	60	57,5
54	5		62	-	-	44					47	43	74	54,0
57	6		36	-	41	15					75	58	57	47,0
60	7		62	64	62	58					48	25	26	49,0
63	7		76	57	80	71					25	41	47	56,5
66	7		76	74	82	67					49	60	49	65,0
69	7		65	37	43	10					60	55	62	47,5
72	7		57	54	46	31					66	70	68	56,5
75	4		83	65	65	45					-	-	-	64,5
78	7		53	57	59	61					69	66	58	60,5
81	4		63	57	65	37					-	-	-	55,5
84	5		-	66	-	54					56	32	63	54,0
87	4		69	74	81	67					-	-	-	73,0
90	1		-	-	-	46					-	-	-	46,0

Tag = postoperativer Tag

$\bar{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

= Exitus des Versuchstieres

3.2.3 Aktivierte Lymphozyten und Lymphoblasten

3.2.3.1 Morphologie und Funktion der aktivierten Lymphozyten und Lymphoblasten

Ein Teil der Lymphozyten, die in diesem Versuch differenziert werden konnten, waren der Subpopulation der aktivierten Lymphozyten oder den Lymphoblasten zuzuordnen. Aktivierte Lymphozyten und Lymphoblasten - auch als Lymphozytenreizformen bezeichnet - entstehen durch Transformation aus kleinen Lymphozyten. Die Kennzeichen der aktivierten Lymphozyten sind Durchmesser bis zu 16 μm , feinstrukturiertes homogenes Chromatin und reichlich Zytoplasma, oft deutlich basophil. Kleeblattartige oder handspiegelartige Formveränderungen der Zellen kommen vor. Die Übergänge zu den Lymphoblasten sind fließend. Typische Lymphoblasten (= Blasten) sind bis zu 30 μm groß, haben einen großen Nucleus mit aufgelockertem Chromatin, meist mit einem oder mehreren Kernkörperchen. Das Zytoplasma ist nach Pappenheim-Färbung hell oder basophil bis dunkelblau (2, 73). Außer bei bestimmten Viruserkrankungen und Leukosen werden bei Transplantatabstoßungsreaktionen aktivierte Lymphozyten und/oder Blasten gefunden (26). Das heißt, es ist möglich, aus der Anzahl der aktivierten Lymphozyten Rückschlüsse auf die Intensität der Abstoßungsreaktion zu ziehen.

3.2.3.2 Aktivierte Lymphozyten und Blasten im Aspirat (Tab. 12 - 15 und Abb. 3)

Im Aspirat wurden innerhalb der ersten 30 Tage deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bei den

aktivierten Lymphozyten und Blasten gefunden. Sowohl die allogene Gruppe als auch die CsA-Gruppe und die isogene Gruppe differierten signifikant. Nur isogene Gruppe und Kontrollgruppe zeigten einen ähnlichen Verlauf. Wie aus Abbildung Nr. 3 zu ersehen, stiegen aktivierte Lymphozyten und Blasten in der allogenen Gruppe am 9. und 12. Tag auf Höchstwerte von im Mittel 12 % an (maximale Einzelwerte 20 % bzw. 17 %). Am 15. und 18. Tag erreichten diese Zellen in der allogenen Gruppe noch einmal 9 %. Danach fielen sie allmählich ohne wesentliche Bewegungen ab und pendelten sich zwischen dem 45. Tag und dem 90. Tag auf Werte zwischen 0 % und 1,5 % ein.

Im Aspirat der Empfänger isogener Transplantate erreichten aktivierte Lymphozyten und Blasten schon am 6. postoperativen Tag ihren durchschnittlichen Höchstwert von 4,5 %. Am 9. Tag fiel der Anteil dieser Zellen auf 2 % und stieg am 12. Tag nochmals auf 4 % an. Danach bewegten sich diese Zellen immer unter 4 %.

Bei der mit CsA behandelten Gruppe wurden am 15. und am 18. Tag durchschnittlich 9 %, maximal 22 % (15. Tag, Tier Nr. 27) bzw. 18 % (18. Tag, Tier Nr. 19) dieser Zellen gefunden. Danach auch hier allmählicher Abfall mit geringen Schwankungen. Auffallend lediglich ein Wert von 5 % am 42. postoperativen Tag.

Bereits am 3. postoperativen Tag erreichten bei der Leerkontrolle aktivierte Lymphozyten und Blasten ihren höchsten Anstieg von durchschnittlich 5 %. Dann auch in dieser Gruppe allmähliche Verminderung dieser Zellen bis auf Nullwerte am 30. Tag.

Durch CsA-Therapie wurde demnach offensichtlich die immunologische Reaktion supprimiert. Gegenüber den unbehandelten allogenen Transplantatempfängern wurden durchschnittlich 3 % weniger aktivierte Lymphozyten und Blasten gefunden. Zudem war diese maximale zelluläre Reaktion in der CsA-Gruppe gegenüber der unbehandelten allogenen Gruppe vom 9. Tag auf den 15. Tag verschoben und damit um 6 Tage verzögert.

Abbildung 3: Aktivierte Lymphozyten und Blasten im Aspirat. Signifikante Verringerung in der CsA-Gruppe gegenüber der allogenen Gruppe. In isogener Gruppe bzw. Leerkontrolle signifikante Verringerung gegenüber der CsA-Gruppe bzw. hochsignifikante Verringerung gegenüber der allogenen Gruppe (24, 29).

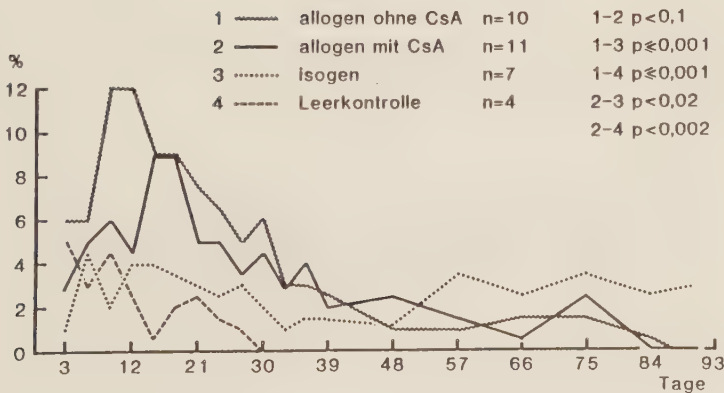


Tabelle 12: Aktivierter Lymphozyten und Blasten im Aspirat, allogene Gruppe

Tag	n	Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
3	10		1	0	2	3	1	4	17	2	2	26	6,0
6	9		6	0	1	8	2	4	14	-	8	11	6,0
9	10		16	1	5	7	15	11	13	16	20	18	12,0
12	10		13	5	9	17	10	15	14	7	13	17	12,0
15	9		8	7	4	12	14	9	-	11	6	12	9,0
18	10		12	9	6	13	11	12	16	6	2	4	9,0
21	9		11	16	13	11	3	2	2	-	5	5	7,5
24	9		1	12	3	12	2	10	3	11	3	-	6,5
27	7		4	7	9	6	-	1	-	-	2	5	5,0
30	8		14	13	10	-	2	0	-	0	4	2	6,0
33	10		5	1	1	4	1	2	1	6	1	4	3,0
36	7		0	0	0	-	4	5	-	6	-	10	3,0
39	8		1	-	2	-	1	3	7	1	3	0	2,5
42	9		0	2	1	1	1	2	6	8	-	1	2,5
45	9		-	0	2	2	0	1	1	1	1	3	1,0
48	9		1	0	2	3	0	0	0	1	1	-	1,0
51	10		0	0	1	2	0	1	2	1	0	0	0,5
54	10		0	1	1	5	4	0	3	1	0	0	1,5
57	10		4	2	1	0	0	0	0	1	1	0	1,0
60	9		1	1	2	1	4	2	2	2	0	-	1,5
63	10		1	3	1	1	0	0	0	3	2	1	1,0
66	10		0	2	2	3	1	1	2	3	0	0	1,5
69	9		0	3	7	0	0	0	0	0	0	-	1,0
72	4		0	0	0	-	0	-	-	-	-	-	0,0
75	6		1	1	3	1	-	-	-	-	-	-	1,5
78	10		0	0	1	2	1	0	1	1	3	0	1,0
81	8		0	5	1	2	0	0	0	0	-	-	1,0
84	4		-	-	0	2	-	-	-	-	0	0	0,5
87	3		-	-	-	-	-	1	0	0	-	-	0,0
90	1		0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0

Tag = postoperativer Tag

$\bar{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

Tabelle 13: Aktivierte Lymphozyten und Blasten im
Aspirat, isogene Gruppe

Tag	n	Tier	11	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{x}$
3	5		0	-	0	0	2	-	2	-	1,0
6	6		6	-	1	-	8	4	0	7	4,5
9	8		0	0	4	1	4	1	2	5	2,0
12	8		7	1	5	11	5	0	2	1	4,0
15	8		3	3	13	2	2	2	4	2	4,0
18	8		5	1	7	6	0	2	2	4	3,5
21	7		1	6	2	3	-	3	4	1	3,0
24	8		5	4	0	6	1	1	2	0	2,5
27	5		6	4	2	-	-	-	0	2	3,0
30	6		2	2	9	0	-	-	0	0	2,0
33	7		2	0	0	2	0	1	0	-	1,0
36	8		0	1	3	4	1	1	2	1	1,5
39	8		3	1	4	2	0	2	0	0	1,5
42	7		0	4	1	6	0	1	+	0	1,5
45	7		1	2	4	3	0	0		0	1,5
48	7		4	2	1	1	0	0		0	1,0
51	5		1	0	-	-	1	6		0	1,5
54	7		1	3	3	1	1	4		0	2,0
57	5		-	-	2	5	4	6		0	3,5
60	7		0	1	1	3	2	8		0	2,0
63	7		3	2	0	0	3	2		0	1,5
66	7		5	5	2	4	0	0		0	2,5
69	7		3	0	2	3	3	8		5	3,5
72	7		2	1	4	10	0	0		1	2,5
75	7		1	5	7	5	1	3		1	3,5
78	4		1	3	2	1	-	-		-	2,0
81	5		0	2	9	1	0	-		-	2,5
84	4		2	5	2	0	-	-		-	2,5
87	7		0	0	2	1	2	6		4	2,0
90	7		7	0	14	2	0	0		0	3,0

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

Tabelle 14: Aktivierte Lymphozyten und Blasten im Aspirat, CsA-Gruppe

Tag	n	Tier	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	$\bar{x}$
3	11		8	4	10	1	0	2	6	2	2	4	2	3,0
6	10		17	1	9	6	-	4	1	2	4	4	11	5,0
9	7		9	5	-	5	+	+	-	4	7	9	5	6,0
12	9		13	4	10	3			2	7	7	2	2	4,5
15	9		2	1	6	17			7	10	22	4	10	9,0
18	9		18	0	17	13			3	3	7	4	18	9,0
21	9		14	3	11	3			2	5	3	2	4	5,0
24	9		8	2	6	3			1	4	11	8	3	5,0
27	8		8	2	6	-			1	8	0	3	2	3,5
30	7		17	3	2	1			-	-	3	4	1	4,5
33	9		6	2	3	4			0	3	2	5	4	3,0
36	8		9	6	3	0			-	3	0	5	6	4,0
39	8		3	0	5	4			-	0	1	2	1	2,0
42	6		7	8	0	8			-	+	0	-	0	5,0
45	7		2	-	0	1			3		0	5	2	2,0
48	5		0	-	0	0			+		-	8	4	2,5
51	7		1	1	3	1					2	1	1	1,5
54	6		0	-	0	0					0	0	1	0,5
57	6		1	-	1	2					1	2	2	1,5
60	7		0	0	2	0					1	1	4	1,0
63	7		3	3	2	1					2	0	1	1,5
66	7		1	0	2	1					0	0	0	0,5
69	7		2	3	0	0					0	2	0	1,0
72	7		3	10	0	2					0	0	1	2,5
75	7		5	4	5	4					0	0	1	2,5
78	6		0	0	1	1					-	1	0	0,0
81	6		3	3	4	4					2	0	-	2,5
84	7		0	0	0	1					0	0	1	0,0
87	6		1	3	1	2					0	0	-	1,0
90	3		0	0	1	-					-	-	-	0,0

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

Tabelle 15: Aktivierete Lymphozyten und Blasten im
Aspirat, Leerkontrolle

Tag	n	Tier	30	31	32	33	$\bar{x}$
3	2		-	-	4	6	5,0
6	3		3	5	0	-	2,5
9	2		2	7	-	-	4,5
12	4		3	3	4	1	2,5
15	4		0	0	1	1	0,5
18	4		2	2	4	1	2,0
21	4		5	3	0	3	2,5
24	4		2	3	0	1	1,5
27	4		2	2	1	0	1,0
30	4		0	1	0	0	0,0

Tag = postoperativer Tag

$\bar{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

3.2.3.3 Aktivierete Lymphozyten und Blasten im peripheren Blut (Tab. 16 - 18 und Abb. 4)

Wie im Aspirat bestand auch im peripheren Blut bei den aktivierten Lymphozyten und Blasten eine signifikante Differenz zwischen den Versuchsgruppen. In der allogenen unbehandelten Gruppe wurde am 9. postoperativen Tag ein Maximalwert von 13 % dieser Zellen erreicht. Der höchste Einzelwert lag an diesem Tag bei 21 % (Tier Nr. 3). Nach vorübergehendem Absinken am 15. und 18. Tag stiegen diese Zellen noch einmal auf 11,5 % im Durchschnitt am 21. Tag. Danach rückläufige Tendenz bis auf Werte unter 2 % ab dem 45. Tag.

Bei den Empfängern isogener Transplantate lagen die Höchstwerte am 24. und am 45. Tag mit durchschnittlich

jeweils 4 % (maximal 12 % am 24. Tag und 8 % am 45. Tag) dieser Zellpopulation. Nach dem 45. Tag wurden bis Versuchsende noch zwischen 0 % und 3 % erreicht.

In der CsA-Gruppe wurde ein erster Anstieg von durchschnittlich 5,5 % aktivierter Lymphozyten und Blasten am 15. Tag gefunden. Nach vorübergehendem Absinken stiegen diese Zellen am 24. Tag auf den Höchstwert von durchschnittlich 7 % - in einem Fall auf 27 % - an.

Im Vergleich war die Aktivierung des Zellbildes der CsA-Gruppe im Blut geringer, die der unbehandelten allogenen Gruppe ausgeprägter als im Aspirat. Dabei ist zu bedenken, daß durch das Fehlen der Histiozyten im Blut insgesamt mehr Lymphozyten ausgezählt wurden. Die Ergebnisse im peripheren Blut dürften deshalb eher der tatsächlichen immunologischen Reaktion nahekommen.

Abbildung 4: Aktivierte Lymphozyten und Blasten im peripheren Blut. In der CsA-Gruppe signifikante Verringerung gegenüber der allogenen Gruppe.

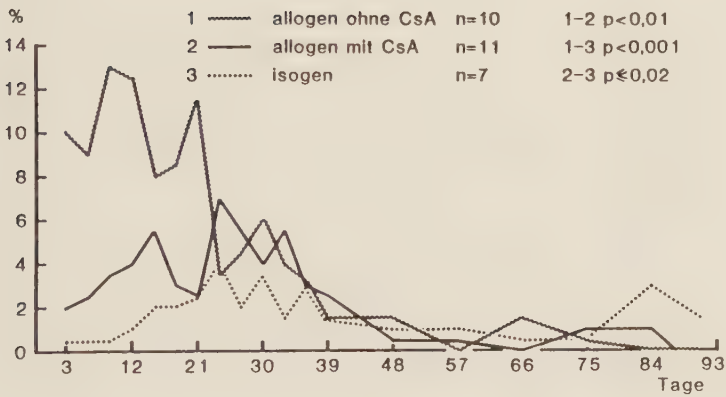


Tabelle 16: Aktivierte Lymphozyten und Blasten im peripheren Blut, allogene Gruppe

Tag	n	Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
3	10		15	12	11	11	0	3	12	13	16	6	10,0
6	10		11	20	8	10	6	9	3	19	4	3	9,0
9	10		9	20	21	17	18	15	2	14	8	8	13,0
12	10		11	21	25	16	12	3	14	9	11	5	12,5
15	10		9	6	1	7	10	1	11	13	7	16	8,0
18	8		5	5	13	15	7	8	8	7	-	-	8,5
21	7		15	15	21	19	1	1	-	-	10	-	11,5
24	10		8	4	6	10	1	2	2	6	0	0	3,5
27	9		11	11	5	5	-	0	0	1	2	6	4,5
30	10		5	8	20	11	3	0	0	1	7	6	6,0
33	10		7	11	4	3	2	4	4	2	2	2	4,0
36	9		-	1	1	0	2	5	7	5	2	5	3,0
39	8		-	-	1	5	4	0	2	0	1	0	1,5
42	10		1	0	0	1	0	3	0	1	1	0	0,5
45	9		-	0	3	4	0	0	0	1	8	0	2,0
48	10		2	3	4	1	1	0	0	1	1	2	1,5
51	10		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0,0
54	10		0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0,0
57	8		0	0	0	1	0	1	-	-	0	0	0,0
60	8		0	0	1	0	0	0	1	0	-	-	0,0
63	5		0	0	1	0	-	-	-	-	3	-	1,0
66	8		0	0	1	0	3	0	3	4	-	-	1,5
69	4		0	0	2	1	-	-	-	-	-	-	1,0
72	4		0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	0,0
75	6		0	0	2	1	-	-	-	-	1	0	0,5
78	6		-	0	-	-	0	0	0	0	0	-	0,0
81	7		0	1	3	2	0	-	0	0	-	-	1,0
84	2		-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0,0
87	3		-	-	-	-	0	0	0	-	-	-	0,0
90			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

Tabelle 17: Aktivierte Lymphozyten und Blasten im peripheren Blut, isogene Gruppe

Tag	n	Tier	11	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{x}$
3	8		0	0	0	0	0	2	0	3	0,5
6	8		1	1	0	0	0	0	3	0	0,5
9	8		0	0	1	0	3	0	1	0	0,5
12	8		0	0	0	0	2	1	1	3	1,0
15	7		0	0	1	-	1	4	2	5	2,0
18	8		1	0	1	2	0	6	3	2	2,0
21	8		1	1	1	1	4	2	5	3	2,5
24	8		0	5	0	0	1	5	12	4	4,0
27	6		2	0	1	3	-	-	3	4	2,0
30	6		7	5	1	6	-	0	1	-	3,5
33	8		4	0	0	2	0	4	1	0	1,5
36	8		6	5	1	6	0	4	2	0	3,0
39	7		2	4	0	-	3	0	0	2	1,5
42	7		4	0	1	3	5	5	+	5	3,0
45	7		5	0	8	5	3	2		6	4,0
48	7		1	0	1	1	1	2		1	1,0
51	7		0	0	0	1	0	0		0	0,0
54	6		-	0	0	0	1	0		2	0,5
57	6		0	-	0	1	3	0		1	1,0
60	7		0	1	0	3	1	3		1	1,5
63	7		2	2	1	2	0	1		0	1,0
66	6		-	1	1	3	0	0		0	0,5
69	7		0	0	0	0	1	0		1	0,0
72	6		0	0	1	0	0	-		0	0,0
75	7		0	2	0	0	0	2		1	0,5
78	4		0	1	1	0	-	-		-	0,5
81	4		0	5	0	0	-	-		-	1,5
84	4		1	2	4	4	-	-		-	3,0
87	7		0	1	0	0	4	1		1	1,0
90	4		0	2	0	4	-	-		-	1,5

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+ = Exitus des Versuchstieres

Tabelle 18: Aktivierete Lymphozyten und Blasten im
peripheren Blut, CsA-Gruppe

Tag	n	Tier	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	$\bar{x}$
3	10		8	0	4	0	3	-	0	0	0	2	2	2,0
6	10		-	0	0	0	1	1	6	4	3	0	8	2,5
9	7		-	2	2	0	+	+	2	12	-	4	3	3,5
12	9		5	9	5	4			0	1	11	1	2	4,0
15	9		4	17	5	14			1	1	1	2	6	5,5
18	9		4	1	1	4			1	6	7	3	2	3,0
21	9		6	0	1	1			3	3	0	7	2	2,5
24	8		2	6	2	4			1	8	27	8	-	7,0
27	9		9	3	4	2			12	5	0	5	9	5,5
30	8		-	0	6	4			4	2	2	6	7	4,0
33	9		3	2	11	6			2	10	2	4	4	5,5
36	8		0	3	5	1			-	6	3	3	1	3,0
39	8		0	7	0	3			-	1	1	3	4	2,5
42	7		4	4	5	1			-	+	0	0	0	2,0
45	6		1	-	0	0			-		0	3	0	0,5
48	4		-	-	0	2			+		-	0	0	0,5
51	6		1	-	0	0					2	2	2	1,0
54	5		2	-	-	1					0	1	1	1,0
57	6		1	-	0	0					3	0	0	0,5
60	7		1	0	0	0					0	0	0	0,0
63	7		0	0	1	2					1	0	0	0,5
66	7		0	1	0	0					0	0	0	0,0
69	7		0	0	0	0					2	1	2	0,5
72	7		0	0	0	0					0	0	1	0,0
75	4		0	1	0	0					-	-	-	0,0
78	7		0	1	1	2					0	0	0	0,5
81	4		0	1	1	2					-	-	-	1,0
84	5		-	0	-	0					0	0	4	1,0
87	4		0	0	0	0					-	-	-	0,0
90	1		-	-	-	0					-	-	-	0,0

Tag = postoperativer Tag

$\bar{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

3.2.4 Monozyten im Aspirat (Tab. 19 - 22)

Bei den Monozyten im Aspirat differierte nur die Kontrollgruppe signifikant von den drei Transplantatgruppen.

Bei fast allen transplantierten Tieren kam es zu einem deutlichen Anstieg dieser Zellpopulation im ersten Monat. Im einzelnen wurden diese durchschnittlichen Höchstwerte gefunden: in der allogenen Gruppe am 21. Tag 10 % Monozyten. In der isogenen Gruppe am 18. Tag 11,5 % und in der CsA-Gruppe ebenfalls am 18. Tag 12,5 %. Danach fielen diese Zellen in den drei Gruppen bis zum 33. Tag auf Werte um 4 % ab. Auf diesem Niveau verblieben sie mit geringen Bewegungen bis Versuchsende.

In der Kontrollgruppe wurde bereits am ersten Meßtag der höchste Mittelwert mit 10,5 % erreicht. Wie aus Tabelle 22 ersichtlich, resultierte dieses Ergebnis aber aus nur zwei Einzelmessungen und sollte deshalb nicht überbewertet werden. Ab dem 6. Tag lagen die durchschnittlichen Monozytenanteile der Kontrollgruppe unter denen der übrigen Gruppen.

Beim Vergleich der Ergebnisse von Monozyten und Histiozyten im Aspirat über die gesamte Versuchsdauer war eine deutliche Wechselbeziehung zwischen diesen beiden Zellpopulationen erkennbar. Die Monozyten erreichten in den ersten 30 Tagen in allen Gruppen relativ hohe Anteile. Im weiteren Verlauf verringerten sich diese Zellen, und es wurden nur noch 5 % oder weniger gefunden. Im Gegensatz dazu waren zu Beginn des Versuchs nur wenige Histiozyten in den Aspiratproben zu finden. Der Anteil

dieser Zellen stieg aber bis zum 33. Tag deutlich an. Danach bewegten sich die Histiozyten in allen Gruppen vergleichbar um 45 %.

Da Monozyten im Gewebe zu Makrophagen, also auch zu Histiozyten transformieren können, ist anzunehmen, daß es sich hier um dieselben Zellen handelte. Monozyten emigrierten aus den Blutgefäßen in das Operationsgebiet. Wahrscheinlich als Reaktion auf die Silikonhülse wurden sie in Histiozyten transformiert.

Tabelle 19: Monozyten im Aspirat, allogene Gruppe

Tag	n	Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
3	10		1	3	5	10	11	9	2	1	0	9	5,0
6	9		7	8	2	3	4	5	12	-	18	8	7,5
9	10		16	1	1	6	3	5	11	3	4	13	6,5
12	10		6	1	3	3	5	6	0	22	10	5	6,0
15	9		2	1	4	14	7	1	-	9	11	2	5,5
18	10		19	4	7	7	13	7	3	2	7	8	7,5
21	9		19	13	8	16	5	9	6	-	10	3	10,0
24	9		0	1	5	1	15	14	5	8	7	-	6,0
27	7		2	8	6	0	-	5	-	-	5	0	3,5
30	8		3	3	5	-	9	3	-	3	17	1	5,5
33	10		6	0	1	13	3	4	1	1	1	0	3,0
36	8		0	2	3	-	4	9	-	2	1	0	2,5
39	8		2	-	4	-	0	2	1	0	3	0	1,5
42	9		0	0	1	0	0	3	0	0	-	0	0,5
45	9		-	2	7	6	0	1	1	2	1	4	2,5
48	9		0	1	2	4	4	2	1	3	1	-	2,0
51	10		6	1	5	10	5	0	3	4	2	1	3,5
54	10		2	0	5	8	2	1	5	2	0	1	2,5
57	10		2	0	3	8	0	2	1	4	0	2	2,0
60	9		2	2	5	7	2	3	7	0	0	-	3,0
63	10		0	1	2	0	2	2	11	1	2	3	2,5
66	10		0	1	3	4	6	3	10	3	1	1	3,0
69	9		7	8	2	6	6	2	0	8	0	-	4,5
72	4		0	0	0	-	0	-	-	-	-	-	0,0
75	6		1	1	6	7	-	-	-	-	1	4	3,5
78	10		1	0	0	4	8	1	7	7	0	0	3,0
81	8		0	1	3	11	0	0	0	3	-	-	2,5
84	4		-	-	0	4	-	-	-	-	1	1	1,5
87	3		-	-	-	-	-	7	3	2	-	-	4,5
90	1		0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

Tabelle 20: Monozyten im Aspirat, isogene Gruppe

Tag	n	Tier	11	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{x}$
3	5		20	-	6	3	2	-	5	-	7,0
6	6		10	-	3	-	8	2	0	3	4,5
9	8		4	0	9	3	3	3	2	2	3,5
12	8		20	2	3	9	4	2	7	7	7,0
15	8		9	6	17	11	0	3	4	11	7,5
18	8		14	4	30	4	3	18	18	2	11,5
21	7		2	16	18	10	-	7	7	10	10,0
24	8		10	1	6	2	0	4	1	3	3,5
27	5		3	5	11	-	-	-	0	0	4,0
30	6		17	11	3	10	-	-	4	6	8,5
33	7		11	8	0	2	5	9	0	-	5,0
36	8		3	2	2	5	9	6	5	7	5,0
39	8		4	0	5	2	3	10	0	3	3,5
42	7		12	2	5	8	2	0	+	0	4,0
45	7		4	1	4	5	1	2		1	2,5
48	7		5	2	7	3	1	0		0	2,5
51	5		2	7	-	-	0	3		0	2,5
54	7		1	0	7	2	1	7		1	2,5
57	5		-	-	3	7	2	2		2	3,0
60	7		3	0	3	1	2	4		0	2,0
63	7		4	0	0	2	3	0		0	1,5
66	7		2	4	1	1	0	0		1	1,5
69	7		1	3	2	4	2	4		4	3,0
72	7		2	0	0	0	0	0		1	0,5
75	7		0	1	9	0	4	11		2	4,0
78	4		3	4	6	3	-	-		-	4,0
81	5		1	1	4	2	1	-		-	2,0
84	4		1	2	4	1	-	-		-	2,0
87	7		0	0	1	4	8	15		3	4,5
90	7		5	3	3	9	2	2		2	4,0

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

* = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+ = Exitus des Versuchstieres

Tabelle 21: Monozyten im Aspirat, CsA-Gruppe

Tag	n	Tier	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	$\bar{x}$
3	11		10	2	10	11	2	3	0	2	2	5	13	5,5
6	10		12	2	5	1	-	11	7	0	2	0	0	4,0
9	7		2	0	-	1	+	+	-	17	7	8	1	5,0
12	9		10	10	5	2			10	5	7	3	4	6,0
15	9		11	7	3	12			12	6	16	7	5	8,5
18	9		10	6	21	14			5	12	15	13	16	12,5
21	9		10	2	3	8			13	17	11	3	5	8,0
24	9		4	8	0	15			4	27	5	17	16	10,5
27	8		13	10	5	-			1	3	7	11	2	6,5
30	7		19	6	4	6			-	-	6	3	1	6,5
33	9		8	0	7	7			0	6	1	4	3	4,0
36	8		10	1	4	3			-	3	0	0	1	3,0
39	8		4	0	2	1			-	2	2	0	6	2,0
42	6		3	1	2	3			-	+	0	-	5	2,5
45	7		1	-	9	4			1		1	2	3	3,0
48	5		2	-	3	5			+		-	7	4	4,0
51	7		5	1	6	3					1	1	1	2,5
54	6		3	-	1	0					1	4	2	2,0
57	6		0	-	2	2					3	2	4	2,0
60	7		1	7	4	15					5	4	3	5,5
63	7		3	3	1	7					4	4	2	3,5
66	7		1	5	0	1					3	0	0	1,5
69	7		2	3	7	9					1	2	2	3,5
72	7		4	5	3	4					0	0	2	2,5
75	7		1	0	2	5					0	0	4	1,5
78	6		0	2	1	3					-	1	7	2,5
81	6		0	4	7	0					1	6	-	3,0
84	7		0	2	0	4					0	5	6	2,5
87	7		11	4	1	0					0	0	0	2,5
90	3		4	2	1	-					-	-	-	2,5

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

Tabelle 22: Monozyten im Aspirat, Leerkontrolle

Tag	n	Tier	30	31	32	33	$\bar{x}$
3	2	-	-	5	16		10,5
6	3	0	10	0	-		3,5
9	2	3	6	-	-		3,5
12	4	5	3	0	6		3,5
15	4	19	0	1	0		5,0
18	4	7	6	6	6		6,0
21	4	5	4	4	5		4,5
24	4	13	3	4	2		5,5
27	4	4	5	2	0		2,5
30	4	10	1	2	4		4,0

Tag = postoperativer Tag

$\bar{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

3.2.4.1 Monozyten im peripheren Blut (Tab. 23 - 25)

Im peripheren Blut waren bei den Monozyten zwischen den Gruppen keine Unterschiede erkennbar. Ein deutlicher Anstieg während der ersten 30 Tage wie im Aspirat fehlte hier. Bei einzelnen Tieren aller Gruppen konnten aber über längere Abschnitte z.T. extreme Monozytosen gefunden werden. Die Normalwerte für Monozyten liegen bei Ratten bis 5 %.

Im peripheren Blut der allogenen Gruppe beliefen sich die höchsten Monozytenanteile zwischen 23 % am 6. und 24. Tag bei Tier Nr. 8 und 12 % am 15. Tag bei Tier Nr. 5 und Tier Nr. 6. Der maximale Mittelwert lag hier bei 11 % am 15. Tag. Am 75. Tag wurden noch einmal 9 % im Durchschnitt erreicht, ein Wert, der sich aus 6 Einzeldifferenzierungen zusammensetzt. Davon waren 4 Werte im

Normbereich. Bei Tier Nr. 9 und Tier Nr. 10 wurde eine Monozytose von 15 % bzw. 16 % gefunden.

In der isogenen Gruppe lagen die Höchstanteile der Monozyten im peripheren Blut zwischen 21 % am 21. Tag bei Tier Nr. 18 und 10 % am 63. Tag bei Tier Nr. 11. Der durchschnittliche Mittelwert war am 21. und 24. Tag mit jeweils 10 % Monozytenanteilen am höchsten.

In der CsA-Gruppe wurden als Höchstwerte zwischen 30 % am 6. Tag bei Tier Nr. 27 und 13 % am 6. bzw. 30. Tag bei Tier Nr. 28 bzw. Tier Nr. 22 gefunden. Im Durchschnitt war mit 11 % am 27. Tag der maximale Anstieg erreicht.

Prinzipiell können Monozytosen durch bakterielle Infekte oder chronische abakterielle Entzündungen verursacht werden. Bei diesem Versuch dürfte, wie oben beschrieben, die Transformation der Monozyten in Histiozyten der Grund für die Monozytose gewesen sein.

Tabelle 23: Monozyten im peripheren Blut,
allogene Gruppe

Tag	n	Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
3	10		16	3	4	5	5	2	6	10	7	3	6,0
6	10		3	6	10	14	7	9	2	23	6	7	8,5
9	10		7	10	4	10	10	3	5	16	7	11	8,5
12	10		8	5	6	4	0	8	16	14	2	3	6,5
15	10		20	14	2	11	12	12	18	8	7	4	11,0
18	8		2	17	18	2	2	1	16	4	-	-	8,0
21	7		5	1	6	4	1	4	-	-	5	-	4,0
24	10		4	8	4	4	11	8	10	23	6	5	8,5
27	9		0	9	10	15	-	0	9	16	4	15	8,5
30	10		0	1	10	2	3	2	0	11	14	15	6,0
33	10		0	5	0	3	5	4	7	11	5	10	5,0
36	9		-	2	3	0	5	2	6	4	0	7	3,0
39	8		-	-	8	8	3	3	2	6	2	0	4,0
42	10		8	0	4	3	8	3	0	3	1	2	3,0
45	9		-	11	19	7	2	3	8	10	6	3	7,5
48	10		3	4	7	0	5	5	5	1	1	0	3,0
51	10		2	0	2	1	2	1	0	5	3	4	2,0
54	10		3	2	4	3	8	1	2	7	0	0	3,0
57	8		0	0	2	3	0	0	-	-	0	1	3,0
60	8		0	0	0	1	1	2	0	2	-	-	1,0
63	5		3	3	6	0	-	-	-	-	6	-	3,5
66	8		3	5	2	0	7	6	9	8	-	-	5,0
69	4		1	4	12	9	-	-	-	-	-	-	6,5
72	4		1	0	4	1	-	-	-	-	-	-	1,5
75	6		6	5	2	3	-	-	-	-	15	16	9,0
78	6		-	0	-	-	6	1	5	2	0	-	2,5
81	7		2	7	6	6	0	-	0	1	-	-	3,0
84	1		-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	0,0
87	3		-	-	-	-	1	2	3	-	-	-	2,0
90	0		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

Tabelle 24: Monozyten im peripheren Blut,
isogene Gruppe

Tag	n	Tier	11	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{x}$
3	8		1	1	4	2	0	1	9	19	4,5
6	6		3	6	6	3	4	1	6	3	4,0
9	8		0	0	0	2	11	11	7	12	5,5
12	8		2	0	2	6	5	3	5	3	2,5
15	8		4	5	18	0	5	2	6	12	7,5
18	8		1	1	0	3	14	17	2	10	6,0
21	8		8	8	2	3	11	18	8	21	10,0
24	8		8	13	12	1	12	11	14	8	10,0
27	6		5	1	11	5	-	-	8	17	8,0
30	7		4	7	1	11	0	3	10	-	6,0
33	8		5	5	4	6	2	3	4	7	4,5
36	8		8	3	3	3	2	1	4	2	3,5
39	7		5	10	7	-	8	11	15	4	8,5
42	7		3	2	14	3	3	4	+	14	6,0
45	7		6	18	5	7	5	0		6	6,5
48	7		3	3	8	2	3	3		0	3,0
51	6		-	3	0	2	2	0		0	1,0
54	6		-	8	6	3	4	2		1	4,0
57	6		7	-	0	6	4	1		6	4,0
60	7		3	20	8	3	0	3		6	6,0
63	7		10	4	7	13	4	1		0	5,5
66	7		0	2	6	3	2	1		3	2,0
69	7		0	0	1	0	4	0		6	2,5
72	6		0	0	1	0	0	-		0	0,0
75	7		0	1	0	0	2	15		6	3,5
78	4		4	1	5	5	-	-		-	4,0
81	4		7	15	8	6	-	-		-	9,0
84	4		3	13	2	18	-	-		-	9,0
87	7		2	4	2	0	12	6		10	5,0
90	4		7	5	9	5	-	-		-	6,5

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+ = Exitus des Versuchstieres

Tabelle 25: Monozyten im peripheren Blut, CsA-Gruppe

Tag	n	Tier	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	$\bar{x}$
3	10		8	11	7	0	7	-	4	7	13	18	8	8,5
6	10		-	0	0	6	23	4	3	18	30	4	13	10,0
9	7		-	7	5	10	+	+	28	15	-	2	1	9,5
12	9		9	25	11	3			4	9	9	10	3	9,0
15	9		7	22	4	7			1	6	10	2	3	7,0
18	9		2	3	3	8			1	10	1	13	0	4,5
21	9		0	13	3	6			1	2	9	13	1	5,5
24	8		7	0	13	0			1	18	15	0	-	7,0
27	9		11	2	5	3			14	25	21	13	7	11,0
30	8		-	5	19	13			5	6	5	16	2	9,0
33	9		19	2	23	10			0	19	4	8	3	10,0
36	8		5	3	15	1			-	6	5	2	6	5,5
39	8		6	6	2	1			-	15	1	7	7	5,5
42	7		7	3	1	3			-	+	21	2	1	5,5
45	6		0	-	4	1			-		1	9	1	2,5
48	4		-	-	8	9			+		-	9	2	7,0
51	6		6	-	5	4					4	5	1	4,5
54	5		0	-	-	7					7	9	5	5,0
57	6		9	-	10	11					0	3	4	6,0
60	7		9	2	0	1					3	2	4	3,0
63	7		1	5	1	4					1	0	1	2,0
66	7		0	0	1	0					9	3	10	3,5
69	7		1	0	1	0					7	1	1	1,5
72	7		2	1	3	0					6	2	3	2,5
75	4		0	2	4	3					-	-	-	2,5
78	7		4	5	1	5					0	7	4	3,5
81	4		7	7	3	9					-	-	-	6,5
84	5		-	0	-	2					8	11	10	6,0
87	4		3	0	0	3					-	-	-	1,5
90	1		-	-	-	0					-	-	-	0,0

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

3.2.5 Neutrophile Granulozyten im Aspirat
(Tab. 26 - 29)

In den ersten 15 Tagen wurden in allen Gruppen hohe Anteile an neutrophilen Granulozyten gefunden. Diese Zellen dürften im Rahmen der Wundheilung in die unmittelbare Transplantatumgebung emigriert sein. Bei allen Gruppen gab es bis zum 15. Tag Tiere mit sehr vielen Neutrophilen - bis zu 90 % - während bei anderen Tieren nur um 40 % dieser Zellen differenziert wurden. Es darf angenommen werden, daß diese Zellreaktionen nicht mit einer Transplantatabstoßung zusammenhängen. Mögliche Ursachen könnten unterschiedlich gewebeschonende Operationstechnik und/oder Infektion der Operationswunde sein.

Ab dem 18. postoperativen Tag pendelten sich die Neutrophilen im Aspirat in allen Gruppen auf Durchschnittswerte bis 30 % ein.

Bei einzelnen Tieren aller Gruppen wurden aber an einem oder mehreren Tagen wesentlich höhere Anteile dieser Zellpopulation gefunden. Auch hier mußten Wundinfektionen als Ursache angenommen werden. Ein Zusammenhang mit immunologischen Prozessen war unwahrscheinlich.

Tabelle 26: Neutrophile Granulozyten im Aspirat,
allogene Gruppe

Tag	n	Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
3	10		91	87	53	58	74	23	37	71	72	32	60,0
6	9		41	77	60	68	47	13	8	-	44	44	44,5
9	10		29	92	72	49	58	38	44	44	43	39	51,0
12	10		53	79	65	44	32	54	32	55	11	8	43,5
15	9		17	60	45	30	15	17	-	41	14	12	28,0
18	10		4	43	40	21	19	13	13	28	16	12	21,0
21	9		23	23	14	6	22	15	33	-	13	8	17,5
24	9		6	13	6	7	1	24	11	11	7	-	9,5
27	7		6	9	4	14	-	6	-	-	15	1	8,0
30	8		3	2	3	-	0	20	-	4	5	1	5,0
33	10		12	6	0	1	8	3	2	12	0	24	6,5
36	8		5	5	22	-	39	19	-	10	1	2	12,5
39	8		82	-	5	-	0	14	1	0	7	3	14,0
42	9		4	9	2	1	4	4	1	9	-	3	4,0
45	9		-	88	13	5	3	11	3	13	3	11	16,5
48	9		78	84	10	9	6	2	2	8	2	-	22,5
51	10		77	72	36	18	3	4	9	21	5	7	25,0
54	10		69	88	30	5	2	0	15	60	4	0	27,5
57	10		73	83	8	20	5	4	2	15	4	2	21,0
60	9		87	91	35	32	1	7	0	31	2	-	31,5
63	10		61	42	23	6	1	3	7	35	1	8	18,5
66	10		65	58	47	14	2	6	5	6	0	0	20,0
69	9		42	40	24	13	0	2	8	1	0	-	14,0
72	4		52	35	7	-	6	-	-	-	-	-	25,0
75	6		51	68	16	24	-	-	-	-	2	1	27,0
78	10		58	79	1	10	19	38	13	19	2	1	23,5
81	8		65	49	8	9	26	0	2	16	-	-	22,5
84	4		-	-	0	2	-	-	-	-	14	4	5,0
87	3		-	-	-	-	-	0	1	42	-	-	14,5
90	1		94	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

Tabelle 27: Neutrophie Granulozyten im Aspirat,
isogene Gruppe

Tag	n	Tier	11	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{x}$
3	4		-	-	56	73	71	-	68	-	57,5
6	6		4	-	22	-	39	70	72	62	44,5
9	8		22	41	41	47	63	27	62	51	44,5
12	8		22	56	43	27	66	36	48	53	44,0
15	8		8	53	15	21	30	53	14	42	28,5
18	8		2	50	16	8	1	21	3	38	17,5
21	7		72	2	2	5	-	6	17	12	16,5
24	8		6	40	2	8	7	10	5	1	10,0
27	5		4	6	1	-	-	-	5	2	3,5
30	6		3	4	4	2	-	-	5	2	3,5
33	7		0	5	0	4	64	5	0	-	11,0
36	8		3	6	3	9	5	3	2	4	4,5
39	8		4	4	4	2	95	11	5	5	16,0
42	7		3	28	6	7	82	7	+	1	19,0
45	7		1	6	3	11	82	4		64	24,5
48	7		25	4	5	27	59	13		0	19,0
51	5		6	5	-	-	10	2		0	4,5
54	7		0	2	3	10	7	5		2	4,0
57	5		-	-	17	4	34	5		4	12,5
60	7		0	1	2	2	5	1		0	2,0
63	7		3	2	12	1	12	5		3	5,5
66	7		44	7	8	6	0	0		5	10,0
69	7		1	0	2	2	71	2		22	14,5
72	7		3	2	4	3	60	1		2	10,5
75	7		1	7	3	15	86	2		7	17,5
78	4		3	2	15	4	-	-		-	6,0
81	5		0	1	2	5	83	-		-	18,0
84	4		10	4	2	4	-	-		-	5,0
87	7		16	9	11	5	51	6		10	15,5
90	7		17	7	3	2	0	1		2	4,5

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

Tabelle 28: Neutrophile Granulozyten im Aspirat,
CsA-Gruppe

Tag	n	Tier	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	$\bar{x}$
3	11		9	45	33	30	75	71	91	52	61	71	23	51,5
6	10		3	62	30	49	-	57	68	57	46	82	35	49,0
9	7		31	41	-	67	+	+	-	24	54	72	76	52,5
12	9		22	55	39	51			24	59	66	64	41	46,5
15	9		10	82	60	40			18	47	20	71	41	43,0
18	9		3	47	12	32			52	39	3	16	9	23,5
21	9		1	39	25	9			35	11	1	5	4	14,0
24	9		15	26	27	21			46	1	3	0	0	15,5
27	8		3	14	3	-			22	6	4	2	1	7,0
30	7		3	29	30	0			-	-	38	3	1	15,0
33	9		7	22	1	0			58	0	9	1	4	11,0
36	8		3	54	12	20			-	16	13	12	12	17,5
39	8		28	3	6	38			-	7	50	1	23	19,5
42	6		25	12	8	35			-	+	0	-	13	15,5
45	7		28	-	3	37			31		9	30	27	23,5
48	5		1	-	29	0			+		-	3	11	8,5
51	7		5	0	0	25					3	0	3	5,0
54	6		3	-	23	4					18	4	10	10,0
57	6		9	-	5	7					4	6	8	6,5
60	7		1	0	1	4					3	5	1	2,0
63	7		14	17	5	21					4	3	5	10,0
66	7		1	0	1	2					1	0	3	1,0
69	7		4	9	5	7					4	2	1	4,0
72	7		1	5	1	7					0	8	3	3,5
75	7		2	0	1	2					1	6	2	2,0
78	6		1	1	2	2					-	4	6	2,5
81	6		1	3	6	1					3	1	-	2,5
84	7		1	0	1	0					2	1	3	1,0
87	6		3	0	3	1					0	0	-	1,0
90	3		2	1	1	-					-	-	-	1,5

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

Tabelle 29: Neutrophile Granulozyten im Aspirat,
Leerkontrolle

Tag	n	Tier	30	31	32	33	$\bar{x}$
3	2		-	-	18	20	19,0
6	3		38	31	6	-	25,0
9	2		48	21	-	-	34,5
12	4		28	42	45	25	35,0
15	4		8	20	10	69	26,5
18	4		5	24	17	30	19,0
21	4		6	15	56	4	20,0
24	4		14	4	19	23	15,0
27	4		31	28	5	10	18,5
30	4		3	6	37	12	14,5

Tag = postoperativer Tag

$\underline{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

3.2.5.1 Neutrophile Granulozyten im peripheren Blut (Tab. 30 - 32)

Im peripheren Blut differierten die neutrophilen Granulozyten der CsA-Gruppe signifikant von den übrigen Gruppen; dies spiegelbildlich zu den Gesamtlymphozyten, die bei der CsA-Gruppe entsprechend erniedrigt waren. In den ersten 30 Tagen wurden in der CsA-Gruppe durchschnittliche Anteile bis zu 53 % gefunden. In der allogenen Gruppe waren es bis zu 35,5 %, in der isogenen Gruppe bis 39,5 %.

Bei sämtlichen Tieren aller Gruppen konnte zeitweise eine deutliche Granulozytose gefunden werden. Der Normbereich der Neutrophilen liegt bei Ratten zwischen 9 % und 34 % (1). Ursächlich dürften auch im Blut Wundinfek-

tionen oder bakterielle Allgemeininfektionen der Tiere gewesen sein.

Tabelle 30: Neutrophile Granulozyten im peripheren Blut, allogene Gruppe

Tag	n	Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
3	10		32	28	15	18	42	41	22	18	32	19	26,5
6	10		16	20	22	7	58	66	47	9	24	32	30,0
9	10		4	18	13	21	41	40	14	15	25	11	20,0
12	10		27	19	21	15	12	34	13	11	20	6	18,0
15	10		21	27	24	41	7	42	19	30	40	25	27,5
18	8		6	26	36	24	23	17	22	13	-	-	21,0
21	7		14	24	12	33	17	10	-	-	45	-	22,0
24	10		40	51	27	37	38	23	55	21	23	38	35,5
27	9		11	12	17	27	-	16	16	17	52	41	23,0
30	10		22	26	26	35	71	42	26	21	23	14	30,5
33	10		14	11	10	47	52	11	57	15	9	33	25,5
36	9		-	31	24	53	53	23	34	11	35	43	34,0
39	8		-	-	26	35	34	17	44	21	65	79	40,0
42	10		45	34	48	46	66	30	52	46	60	56	48,5
45	9		-	22	39	53	38	51	64	69	33	25	44,0
48	10		36	20	23	6	34	24	26	52	28	29	28,0
51	10		25	31	11	21	40	22	42	52	33	25	30,0
54	10		16	12	35	16	38	36	35	38	26	7	25,0
57	8		66	52	53	29	22	31	-	-	25	9	36,0
60	8		73	69	59	68	21	17	25	38	-	-	46,5
63	5		16	29	35	32	-	-	-	-	24	-	27,0
66	8		41	82	33	40	16	29	13	30	-	-	34,5
69	4		20	29	31	27	-	-	-	-	-	-	27,0
72	4		51	55	6	22	-	-	-	-	-	-	33,5
75	6		45	27	19	23	-	-	-	-	65	24	34,0
78	6		-	90	-	-	35	62	23	52	67	-	55,0
81	7		31	38	39	27	52	-	31	80	-	-	42,0
84	2		-	-	-	-	-	-	-	-	42	16	29,0
87	3		-	-	-	-	-	-	-	40	25	16	27,0
90	0		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

Tabelle 31: Neutrophile Granulozyten im peripheren Blut, isogene Gruppe

Tag	n	Tier	11	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{x}$
3	8		32	3	12	7	9	23	44	38	20,5
6	8		11	18	16	20	26	32	30	49	25,0
9	8		10	14	16	62	33	38	19	37	28,5
12	8		16	52	9	44	56	39	62	28	38,5
15	7		27	20	40	-	35	31	31	29	30,5
18	8		10	11	14	35	27	37	49	51	29,0
21	8		35	51	27	44	38	20	46	39	36,5
24	8		34	21	49	24	51	32	53	53	39,5
27	6		36	24	51	45	-	-	31	30	36,0
30	6		34	21	37	33	-	24	26	-	29,0
33	8		16	12	50	28	22	16	20	29	24,0
36	8		30	11	34	10	25	13	13	12	18,5
39	7		31	22	37	-	6	20	43	15	24,5
42	7		34	3	48	16	51	21	+	38	30,0
45	7		47	22	44	54	20	27		52	38,0
48	7		32	31	56	27	42	35		35	37,0
51	6		-	44	53	46	64	82		66	59,0
54	6		-	31	25	25	70	56		73	46,5
57	6		55	-	63	43	39	61		42	50,5
60	7		26	47	65	25	57	74		56	58,5
63	7		26	16	33	21	66	53		36	33,5
66	7		8	14	41	37	42	56		42	35,5
69	7		19	18	45	34	47	48		48	35,0
72	6		14	19	56	30	44	-		75	40,0
75	7		44	24	26	32	42	43		53	37,5
78	4		25	35	33	22	-	-		-	29,0
81	4		19	37	46	40	-	-		-	35,5
84	4		15	20	18	20	-	-		-	18,5
87	7		12	15	14	8	58	47		41	28,0
90	4		22	11	25	13	-	-		-	18,0

Tag = postoperativer Tag

$\bar{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

Tabelle 32: Neutrophile Granulozyten im peripheren Blut, CsA-Gruppe

Tag	n	Tier	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	$\bar{x}$
3	10		4	27	22	2	29	-	31	71	66	55	19	32,5
6	10		-	21	76	43	53	52	39	39	42	34	38	41,5
9	7		-	10	26	60	+	+	47	33	-	14	9	28,0
12	9		25	46	48	38			64	65	23	25	26	40,0
15	9		25	33	21	65			26	60	39	59	21	38,5
18	9		20	23	79	39			73	31	40	44	8	39,5
21	9		41	52	53	25			41	51	34	62	47	45,5
24	8		36	52	52	33			65	53	50	47	-	51,0
27	9		29	73	67	59			57	56	50	45	37	53,0
30	8		-	76	49	35			74	53	77	19	24	51,0
33	9		36	86	36	52			68	28	40	31	42	46,5
36	8		24	84	58	78			-	46	37	44	62	54,0
39	8		60	65	69	74			-	59	53	35	75	61,0
42	8		47	41	62	38			-	+	48	28	46	44,0
45	6		73	-	75	81			-		69	50	65	69,0
48	4		-	-	51	29			+		-	48	51	45,0
51	6		24	-	58	35					24	20	35	32,5
54	5		34	-	-	41					42	45	19	37,0
57	6		44	-	45	68					23	32	35	41,0
60	7		26	22	38	36					47	72	66	43,5
63	7		21	37	18	23					71	58	52	40,0
66	7		19	22	16	31					42	35	38	29,0
69	7		32	56	52	89					30	42	34	48,0
72	7		39	43	49	66					26	27	26	39,0
75	4		17	33	28	49					-	-	-	32,0
78	7		38	34	34	34					31	27	37	32,0
81	4		28	33	23	54					-	-	-	34,5
84	5		-	31	-	37					32	52	24	35,0
87	4		25	23	17	29					-	-	-	23,5
90	1		-	-	-	54					-	-	-	54,0

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

3.2.6 Eosinophile Granulozyten im Aspirat

(Tab. 33 - 36)

Im Aspirat der CsA-Gruppe wurden sehr wenige, meist keine eosinophilen Granulozyten gefunden.

In den anderen Versuchsgruppen waren diese Zellen dagegen in vergleichbaren Anteilen nachweisbar. Dabei lagen die Werte bis zum 21. Tag deutlich höher als danach. Im Durchschnitt jeweils zwischen 1 % und 7,5 %. Später nur noch 0,5 % bis 1 %. Manche Tiere der allogenen, der isogenen und der Kontrollgruppe erreichten punktuell besonders hohe Anteile an Eosinophilen: Tier Nr. 1, Tier Nr. 4, Tier Nr. 5, Nr. 10, Nr. 12, Nr. 31, Nr. 32. Dagegen wurden bei anderen Tieren nie mehr als 2 % dieser Zellen gefunden. Bei Tier Nr. 12 aus der isogenen Gruppe konnten am 9. Tag 31 % Eosinophile nachgewiesen werden. Auffallenderweise wurde bei diesem Tier zu diesem Zeitpunkt im Blut kein einziger Eosinophiler unter 2 x 100 Zellen gefunden.

Eine zufriedenstellende Erklärung für die unterschiedliche Häufung dieser Zellen im Aspirat konnte nicht gefunden werden. Über einen möglichen Einfluß von CsA auf die Eosinophilen gibt es in der Literatur keinen Hinweis.

Tabelle 33: Eosinophile Granulozyten im Aspirat,
allogene Gruppe

Tag	n	Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
3	10		0	0	1	0	1	3	2	4	4	6	2,0
6	9		3	0	8	2	2	2	2	-	3	2	2,5
9	10	11	0	8	9	9	4	0	2	1	0	4	4,5
12	10		1	1	4	5	7	2	1	2	2	0	2,5
15	9		1	2	1	3	0	5	-	2	2	0	2,0
18	10		0	0	3	1	4	2	1	0	3	10	2,5
21	9		4	2	0	3	4	3	3	-	2	3	2,5
24	9		0	0	0	3	0	0	0	2	0	-	0,5
27	7		1	0	0	4	-	0	-	-	2	0	1,0
30	8		0	0	0	-	0	0	-	0	2	0	0,0
33	10		0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0,0
36	8		0	0	0	-	0	1	-	0	0	0	0,0
39	8		0	-	0	-	0	5	1	0	1	0	1,0
42	9		0	0	0	1	0	0	0	0	-	0	0,0
45	10		0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0,0
48	9		0	0	1	2	0	0	1	0	0	-	0,5
51	10		1	2	4	0	0	2	0	0	0	0	1,0
54	10		0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0,0
57	10		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
60	9		0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0,0
63	10		0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0,5
66	10		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
69	9		2	0	0	2	0	2	0	0	0	-	1,0
72	4		0	0	1	-	0	-	-	-	-	-	0,0
75	6		0	0	0	0	-	-	-	-	0	0	0,0
78	10		0	0	0	2	0	0	2	1	0	0	0,5
81	8		0	0	0	1	0	0	0	0	-	-	0,0
84	4		-	-	0	0	-	-	-	-	0	0	0,0
87	3		-	-	-	-	-	0	0	0	-	-	0,0
90	1		0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,0

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

Tabelle 34: Eosinophile Granulozyten im Aspirat,
isogene Gruppe

Tag	n	Tier	11	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{x}$
3	5		0	-	1	3	2	-	0	-	1,0
6	6		5	-	4	-	0	0	0	1	1,5
9	8		1	31	8	8	0	1	0	1	6,5
12	8		1	4	8	4	1	1	0	1	2,5
15	8		3	12	0	5	0	0	2	0	3,0
18	8		2	5	1	2	0	0	0	0	1,5
21	7		2	0	0	0	-	0	1	0	0,0
24	8		1	4	0	0	0	0	0	0	0,5
27	5		1	0	0	-	-	-	0	0	0,0
30	6		0	0	0	2	-	-	1	3	1,0
33	7		1	1	1	0	0	0	0	-	0,5
36	4		1	-	-	1	-	1	-	1	1,0
39	8		0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
42	7		1	1	0	0	0	0	+	0	0,0
45	7		0	0	0	0	0	0		0	0,0
48	7		0	0	0	0	0	0		0	0,0
51	5		0	0	-	-	0	0		0	0,0
54	7		0	0	0	0	0	0		0	0,0
57	5		-	-	0	0	0	0		0	0,0
60	7		0	0	4	0	0	0		0	0,5
63	7		0	3	0	0	0	2		0	0,5
66	7		1	4	0	2	0	0		0	1,0
69	7		0	0	1	1	0	2		0	0,5
72	7		0	0	4	1	0	0		0	0,5
75	7		0	0	1	0	0	0		0	0,0
78	4		0	0	0	0	-	-		-	0,0
81	5		0	0	0	0	0	-		-	0,0
84	4		0	0	1	0	-	-		-	0,0
87	7		0	0	0	0	0	0		0	0,0
90	7		0	0	1	0	0	0		0	0,0

Tag = postoperativer Tag

$\bar{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+ = Exitus des Versuchstieres

Tabelle 35: Eosinophile Granulozyten im Aspirat,
CsA-Gruppe

Tag	n	Tier	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	$\bar{x}$
3	10		0	0	0	0	1	1	-	0	0	0	0	0,0
6	10		0	0	0	1	-	0	0	0	0	0	0	0,0
9	7		1	0	-	0	+	+	-	0	0	0	0	0,0
12	9		0	1	0	0			0	0	0	0	0	0,0
15	9		0	0	0	0			0	0	0	0	0	0,0
18	9		0	0	0	0			0	0	0	0	1	0,0
21	9		0	0	0	0			0	0	0	0	0	0,0
24	9		0	0	0	0			0	0	0	0	0	0,0
27	9		0	0	0	0			0	0	0	0	0	0,0
30	7		0	0	0	0			-	-	0	0	0	0,0
33	9		0	0	0	0			0	0	0	0	0	0,0
36	8		0	0	2	0			-	1	0	1	0	0,5
39	8		1	0	2	0			-	0	0	0	1	0,5
42	6		0	0	0	0			-	+	0	-	1	0,0
45	7		0	-	0	0			2		0	0	1	0,5
48	5		0	-	3	0			+		-	1	0	1,0
51	7		0	0	0	1					0	0	0	0,0
54	6		0	-	0	0					1	0	1	0,5
57	6		1	-	0	0					0	0	0	0,0
60	7		0	0	0	0					0	2	0	0,5
63	7		1	0	1	0					1	0	0	0,5
66	7		0	0	0	0					0	0	0	0,0
69	7		0	0	0	0					0	0	0	0,0
72	7		0	3	0	0					0	0	0	0,5
75	7		0	0	0	0					0	0	0	0,0
78	6		0	0	0	0					-	0	0	0,0
81	6		0	0	0	0					0	0	-	0,0
84	7		0	0	0	0					0	0	1	0,0
87	6		0	0	0	0					0	0	-	0,0
90	3		-	0	0	0					-	-	-	0,0

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+

Tabelle 36: Eosinophile Granulozyten im Aspirat,
Leerkontrolle

Tag	n	Tier	30	31	32	33	$\bar{x}$
3	2		-	-	2	5	3,5
6	3		1	0	0	-	0,0
9	4		0	0	0	0	0,0
12	4		1	9	15	5	7,5
15	4		0	1	0	3	2,0
18	4		0	1	10	0	2,5
21	4		0	1	1	0	0,5
24	4		0	1	0	2	0,5
27	4		0	0	2	0	0,5
30	4		0	3	0	0	0,5

Tag = postoperativer Tag

$\underline{n}$ = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

3.2.6.1 Eosinophile Granulozyten im peripheren Blut (Tab. 37 - 39)

Im peripheren Blut lagen die eosinophilen Granulozyten meist im Normbereich. Das sind bei Ratten 0 % - 5 % der weißen Blutzellen (52). Vorübergehend kam es bei den meisten Tieren aller Gruppen zu flüchtigen Eosinophilen. Dabei wurden zwischen 6 % und 17 % dieser Zellpopulation gefunden. Vermutliche Ursache war Parasitenbefall. Möglicherweise wurden auch im Rahmen von Entzündungsprozessen vermehrt eosinophile Granulozyten gebildet.

Tabelle 37: Eosinophile Granulozyten im peripheren Blut, allogene Gruppe

Tag	n	Tier	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x}$
3	10		3	8	3	3	1	3	4	5	4	3	3,5
6	10		6	2	8	3	1	1	9	2	5	4	4,0
9	10		3	3	5	3	3	3	4	3	1	1	3,0
12	10		4	3	3	1	0	1	6	1	2	3	2,5
15	10		9	3	0	5	1	1	2	1	2	3	3,0
18	8		2	4	3	3	3	0	1	0	-	-	2,0
21	7		1	2	3	2	5	6	-	-	0	-	2,5
24	10		5	2	4	1	5	3	2	0	3	4	3,0
27	9		3	1	6	4	-	1	8	5	2	1	3,5
30	10		3	5	8	2	2	2	2	2	0	4	3,0
33	10		2	5	6	4	0	4	1	2	1	3	3,0
36	9		-	4	0	0	0	4	2	2	0	1	1,0
39	8		-	-	6	2	2	2	0	2	2	1	2,0
42	10		1	1	0	2	0	2	4	4	2	0	1,5
45	9		-	11	12	7	2	7	2	1	1	1	5,0
48	10		1	2	2	2	0	3	2	0	0	0	1,0
51	10		1	2	4	1	3	5	3	0	1	0	2,0
54	10		0	1	4	7	0	1	3	1	1	1	2,0
57	8		0	1	1	3	3	3	-	-	0	1	1,5
60	8		1	1	2	0	0	0	0	0	-	-	0,5
63	5		0	0	4	0	-	-	-	-	2	-	1,0
66	8		0	3	3	0	0	0	0	2	-	-	2,5
69	4		3	2	2	3	-	-	-	-	-	-	2,5
72	4		1	0	6	6	-	-	-	-	-	-	3,5
75	6		0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	0,5
78	6		-	0	-	-	4	4	4	2	2	-	2,5
81	7		1	0	2	0	0	-	0	0	-	-	0,0
84	2		-	-	-	-	-	-	-	-	0	4	2,0
87	3		-	-	-	-	5	4	5	-	-	-	4,5
90	0		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

Tabelle 38: Eosinophile Granulozyten im peripheren Blut, isogene Gruppe

Tag	n	Tier	11	12	13	14	15	16	17	18	$\bar{x}$
3	8		0	0	2	2	0	0	0	0	0,5
6	8		0	3	1	1	2	0	1	1	1,0
9	8		2	0	6	2	0	0	1	0	1,0
12	8		0	0	1	2	0	1	1	1	1,0
15	7		6	3	7	-	0	1	1	0	2,5
18	8		1	3	6	1	2	0	0	0	1,5
21	8		2	7	6	3	0	0	0	0	2,5
24	8		4	1	7	2	2	2	0	1	2,5
27	6		10	4	5	5	-	-	0	0	4,0
30	6		12	6	0	7	-	1	10	-	6,0
33	8		4	4	3	4	0	0	0	1	2,0
36	8		10	0	3	2	7	1	2	0	3,0
39	7		3	3	2	-	0	0	1	0	1,5
42	7		2	6	2	0	0	0	+	0	1,5
45	7		7	2	5	6	0	0		0	3,0
48	7		6	1	1	3	2	2		0	2,0
51	6		-	0	0	1	0	0		0	0,0
54	6		-	5	3	4	0	0		1	1,5
57	6		0	-	0	0	0	0		0	0,0
60	7		17	4	1	2	1	0		0	4,0
63	7		4	3	8	4	0	1		0	2,5
66	7		3	6	4	1	0	0		0	2,0
69	7		0	0	0	1	1	0		0	0,0
72	6		2	1	0	4	0	-		0	1,0
75	7		3	3	1	0	0	0		0	1,0
78	4		1	1	3	0	-	-		-	1,5
81	4		4	2	4	0	-	-		-	2,5
84	4		1	3	1	6	-	-		-	3,0
87	7		4	2	0	10	1	1		0	2,5
90	4		0	1	0	0	-	-		-	0,0

Tag = postoperativer Tag

n = Fallzahlen

$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte

- = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar

+ = Exitus des Versuchstieres

Tabelle 39: Eosinophile Granulozyten im peripheren Blut, CsA-Gruppe

Tag	n	Tier	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	$\bar{x}$
3	10		0	0	0	0	2	-	2	0	3	0	3	1,0
6	10		-	1	1	3	0	0	0	2	2	1	0	1,0
9	7		-	2	0	0	+	+	0	1	-	2	1	1,0
12	9		2	1	0	1			0	1	2	2	1	1,0
15	9		2	1	0	2			1	4	3	1	1	1,5
18	9		1	4	0	6			0	1	2	3	0	2,0
21	9		4	2	0	1			0	0	1	6	3	2,0
24	8		2	4	0	5			1	1	0	4	-	2,0
27	9		4	1	3	3			1	0	0	6	5	2,5
30	8		-	1	1	3			0	0	0	11	6	3,0
33	9		7	2	2	3			0	0	10	3	4	3,5
36	8		2	1	1	3			-	2	2	5	7	3,0
39	8		2	6	2	5			-	0	3	2	5	3,0
42	8		8	7	6	4			-	+	2	3	5	5,0
45	6		0	-	3	0					0	4	5	2,0
48	4		-	-	6	6			+		-	0	7	5,0
51	6		8	-	5	13					4	0	4	5,0
54	5		1	-	-	8					4	3	1	3,5
57	6		11	-	4	6					2	7	4	5,5
60	7		3	11	0	4					2	1	4	3,5
63	7		2	1	1	2					2	1	0	1,5
66	7		5	4	1	2					0	2	3	2,5
69	7		2	7	4	1					3	2	0	2,5
72	7		2	2	0	2					0	0	0	2,0
75	4		0	0	3	3					-	-	-	1,5
78	7		5	4	6	0					0	0	1	2,5
81	4		2	3	7	0					-	-	-	3,0
84	5		-	3	-	6					4	5	3	4,0
87	4		3	3	1	1					-	-	-	2,0
90	1		-	-	-	0					-	-	-	

Tag = postoperativer Tag
 n = Fallzahlen
 $\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte
 - = Untersuchungsmaterial nicht verwertbar
 + = Exitus des Versuchstieres

3.2.7 Plasmazellen Metamyelozyten, basophile Granulozyten im Aspirat und im peripheren Blut

Plasmazellen, Metamyelozyten und basophile Granulozyten konnten sowohl im Aspirat als auch im peripheren Blut nur selten nachgewiesen werden. Dabei waren in beiden Substraten bei den einzelnen Gruppen keine nennenswerten Häufungen erkennbar.

3.3 HISTOLOGISCHE ERGEBNISSE

Die erfolgreiche Reinnervierung eines peripheren Nerven oder eines Nerventransplantats kann anhand mehrerer Kriterien morphologisch beurteilt werden:

1. an der Anzahl der regenerierten Axone
2. am Kaliber der Axone
3. am Grad der Myelinisierung, d.h. an der Dicke der Myelinschicht, die das Axon umgibt (50, 58).

Regenerierte Nervenfasern haben in der Regel dünnere Kaliber und sind häufig schwächer myelinisiert als gesunde Nerven. Nach Regeneration werden mehr Nervenfaszikel als beim gesunden Nerven gefunden. Diese "Hyperneurotisation" (Mumenthaler) entsteht durch das Aussprossen mehrerer Axone aus dem proximalen Nervenstumpf (58).

Nachdem am 90. postoperativen Tag der Versuch beendet worden war, wurden die Transplantate mit den distalen Stümpfen entnommen.

Die unbehandelten allogenen Transplantate waren makroskopisch sehr dünn und hatten eine bräunliche Färbung angenommen. Unter dem Lichtmikroskop konnte erwartungsgemäß kein Nervengewebe mehr gefunden werden (Abbildung 5). Transplantate und distale Stümpfe waren bindegewebig ersetzt.

Die isogenen Transplantate und distalen Nevenstrümpfe glichen makroskopisch gesunden Ischiadicusnerven von Ratten. Mikroskopisch waren im Querschnitt durch die isogenen Transplantate und die distalen Nervenstümpfe zahlreiche Axone und Myelinscheiden erkennbar (Abbildung 6). Axone und Myelinscheiden waren dabei dünner und kleiner, aber zahlreicher als bei vergleichbaren gesunden Nerven.

Auch die CSA-Transplantate wirkten makroskopisch wie gesunde Nervenstücke. Durchschnittlich waren sie im Kaliber jedoch etwas dünner als die Präparate aus der isogenen Gruppe. Unter dem Lichtmikroskop wurden bei allen CSA-Präparaten Axone und Myelinscheiden gefunden (Abbildung 7). Sie waren aber kleiner und seltener im Vergleich zur isogenen Gruppe. In den meisten Schnitten waren einige Areale bindegewebig ersetzt. In diesen Bereichen wurden keine Myelinscheiden gefunden. Dieser Befund wurde als Hinweis auf abgelaufene immunologische Reaktionen gewertet.

Abbildung 5: Allogenes Transplantat, unbehandelt.
Querschnitt 90. Tag, Vergrößerung 1:600 im
Lichtmikroskop. Kein Nervengewebe erkenn-
bar (28).



Abbildung 6: Isogenes Transplantat, Querschnitt
90. Tag, Vergrößerung 1:600 im Licht-
mikroskop. Zahlreiche Myelinscheiden
erkennbar. Im Zentrum ein Blutgefäß mit
2 Erythrozyten (28).

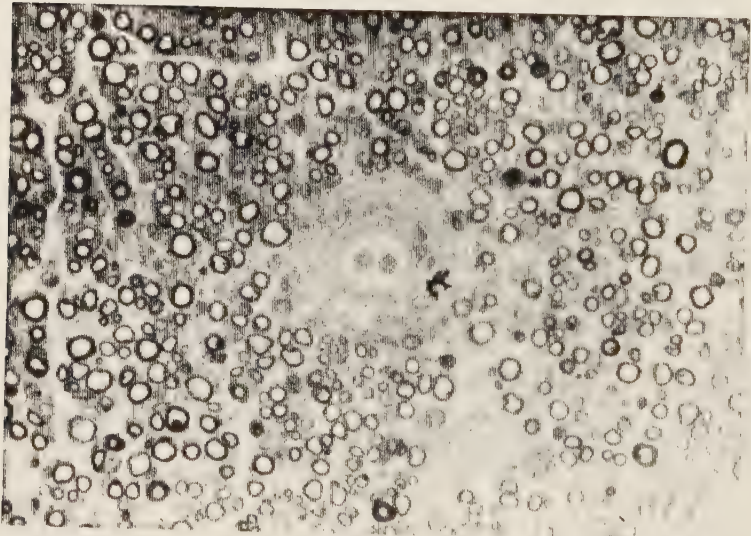
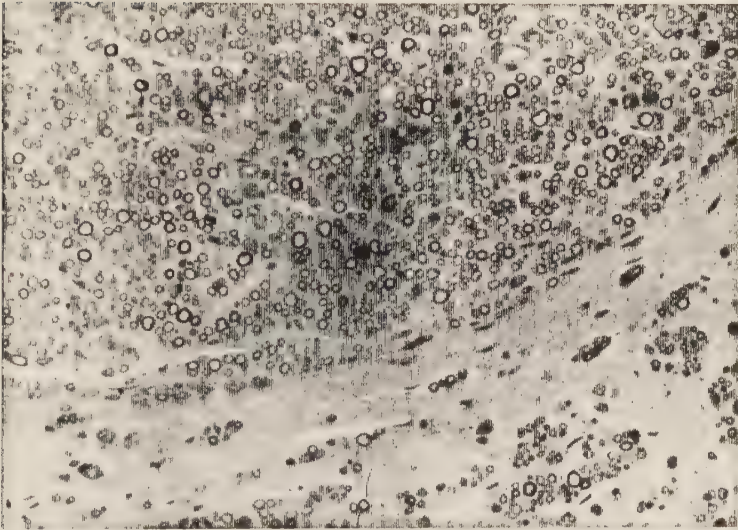


Abbildung 7: Allogenes Transplantat mit CsA therapiert, Querschnitt 90. Tag, Vergrößerung 1:600 im Lichtmikroskop. Zahlreiche Myelinscheiden erkennbar, Teilbereiche bindegewebig ersetzt (28).



4. D I S K U S S I O N

4.1 GRUNDZÜGE ZELLULÄRER UND HUMORALER MECHANISMEN BEI DER TRANSPLANTATABSTOSSUNG

Nach Transplantation von allogenem Gewebe - das heißt von Gewebe eines anderen Individuums der gleichen Spezies - laufen im Empfänger und im Transplantat bestimmte Immunreaktionen ab. Diese Reaktionen werden hauptsächlich durch Antigene in Gang gesetzt, die in unterschiedlicher Anzahl auf den Membranen kernhaltiger Zellen zu finden sind. Verschiedene Individuen - mit Ausnahme genetisch identischer Zwillinge bzw. von Inzucht-tieren - verfügen über unterschiedliche sogenannte Histokompatibilitätsantigene. Die zelluläre Immunantwort auf fremdes Transplantatgewebe wird durch Antigenkontakt mit T-Lymphozyten initiiert (22). Erkennt ein immunkompetenter T-Lymphozyt das Antigen, wird er aktiv und setzt die Immunabwehr in Gang. So z.B. durch Lymphokinbildung, Rekrutierung anderer Entzündungszellen, Makrophagenaktivierung und Clonbildung von zytotoxischen Effektorzellen. Diese zytotoxischen Effektorzellen verursachen durch Aktivierung nicht sensibilisierter Lymphozyten und Makrophagen die Zerstörung des Transplantats.

Neben dieser zellulär induzierten Abstoßungsreaktion wird das Transplantat über humorale Mechanismen geschädigt. Dabei aktivieren Antikörper unter anderem das Komplement-Kinin- und Gerinnungssystem sowie nicht sensibilisierte Zellen der weißen Reihe (54).

Die Transplantatabstoßungsreaktionen verlaufen bei verschiedenen Spezies unterschiedlich heftig. Beispielsweise neigen Maus und Ratte wesentlich weniger zu hyperakuten Abstoßungsreaktionen als Mensch oder Hund (54). Daneben bestehen Unterschiede zwischen den transplantierten Gewebstypen. Die Histokompatibilitätsantigene sind nämlich auf verschiedenen Zelltypen unterschiedlich ausgeprägt. Eine wichtige Rolle spielen die mittransplantierten Passagerleukozyten. Von weiterer Bedeutung ist die Art der Blut- und Lymphversorgung des Transplantats.

Über die immunologischen Mechanismen nach allogener Nerven-
transplantation gibt es unterschiedliche Vorstellungen (9, 41, 42, 59). Die Standpunkte über die Antigenizität bestimmter Gewebssstrukturen peripherer Nerven sind geteilt. Das Gupta (10) glaubt, daß Myelin über die stärkste immunogene Wirkung verfügt, von Levinthal (40) wird das Epineurium als Hauptverursacher der Nerven-
transplantatabstoßung angesehen.

4.2 CYCLOSPORIN-A ALS IMMUNSUPPRESSIVUM

In der experimentellen Chirurgie ist neben anderen Methoden immer wieder versucht worden, mit Immunsuppressiva die Abstoßung allogener Nerven-
transplantate zu unterdrücken. CsA wurde zuerst von Zalewski nach Transplantation allogener Nervenstücke eingesetzt (19, 68, 70, 71).

Von Borel und Mitarbeitern (3) wurde 1976 erstmals über CsA und seine Wirkungen berichtet. Dieses Immunsuppres-

sivum ist ein Metabolit eines norwegischen Bodenpilzes. Soweit bis heute bekannt, hemmt es die Interleukin II-Produktion und damit die Differenzierung von antigenstimulierten Vorläuferzellen zu zytotoxischen Effektorzellen. T-Suppressorzellen werden offenbar durch CsA nicht beeinflusst (8). Die wichtigsten Nebenwirkungen der Droge sind Nephrotoxizität, Hepatotoxizität, erhöhte Lymphominzidenz, erhöhtes Infektionsrisiko (15, 34, 62). Daneben wurde über neurologische Symptome berichtet, die aber insgesamt eher selten sind (33).

Seit CsA in Klinik und Forschung eingesetzt wird, sind Organtransplantationen wesentlich erfolgreicher geworden. In jüngster Zeit sind viele Transplantationszentren allerdings dazu übergegangen, die CsA-Dosis zu reduzieren und zusätzlich neben Steroiden andere Immunsuppressiva einzusetzen (7, 39, 60). Auf diese Weise werden die Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente verringert.

Wir haben CsA nach allogener Nerventransplantation eingesetzt, um den Einfluß dieses Immunsuppressivums auf die zelluläre Reaktion im Aspirat und peripheren Blut zu beobachten. Selbstverständlich sollte auch geprüft werden, ob unter dieser Therapie die Transplantate erhalten bleiben.

4.3 METHODE DER IN-VIVO-ÜBERWACHUNG NACH NERVENTRANSPLANTATION

Zur in-vivo-Überwachung der zellulären Reaktionen eignete sich nach Transplantation das beschriebene Siliconhülsenmodell und die subcutane Transposition des Transplantats. Häufige Biopsien in die Transplantate hätten das Nervengewebe geschädigt.

Um die Siliconhülse kam es zur Absiedlung von sehr vielen Histiozyten. Diese Histiozyten müssen im Sinne einer Fremdkörperreaktion eingewandert sein (63), denn sie wurden auch in der leer transplantierten Hülse in vergleichbarer Größenordnung gefunden. Da die Zellauszählung im Aspirat wie beim Differentialblutbild vorgenommen wurde, konnten neben den Histiozyten oft relativ wenige Lymphozyten nachgewiesen werden. Trotzdem waren bei einzelnen Zellpopulationen im Aspirat in den verschiedenen Versuchsgruppen zum Teil signifikante Unterschiede erkennbar.

Neben der Möglichkeit der Zellgewinnung bot die das Transplantat umgebende Siliconhülse einen weiteren Vorteil. Sie war dazu geeignet, Verklebungen des Transplantates mit dem Transplantatbett zu vermeiden und so die Wundheilung zu verbessern. Da Nerventransplantationen in der Klinik nicht selten nach umfangreichen Verletzungen in traumatisiertem Gewebe vorgenommen werden müssen, könnte diese Methode u.U. auch zur Verbesserung der Transplantateinheilung Verwendung finden.

Feinnadelaspirationsbiopsien zur Diagnose von Nierentransplantatabstoßungen wurden 1968 von Pasternak einge-

führt (51). Dabei wird transkutan das Transplantat mit einer sehr dünnen Nadel fast atraumatisch punktiert. In Abhängigkeit von der immunologischen Reaktion werden im Aspirat sämtliche Zellen des peripheren Blutes gefunden. Die vermehrte Präsenz bestimmter Zellen wie Makrophagen oder aktivierte Lymphozyten läßt dabei auf den Grad einer Abstoßungskrise schließen.

Bei Nerventransplantationen verbieten sich derartige Biopsien. Deshalb wurde bei unserem Versuch die unmittelbare Umgebung des Transplantates - der aspiratreiche Inhalt der Siliconhülse - punktiert. Darin konnten neben Histiozyten alle weißen Blutzellen nachgewiesen werden. Es darf angenommen werden, - vor allem nach Kenntnis der Differenzierungsergebnisse und der histologischen Ergebnisse - daß Leukozyten im perinervalen Aspirat Hinweise über die zellulären Abläufe im Transplantat geben können.

Neben der Aspiratgewinnung wurde versucht, aus dem peripheren Blut Rückschlüsse auf immunologische Abstoßungsmechanismen zu gewinnen. Diese Methode ist bereits nach Herztransplantationen in klinischer Anwendung (23). Bei diesem immunologischen Monitoring des peripheren Blutes werden die mononucleären Zellen differenziert und zur Spezifizierung der Lymphozytensubpopulationen monoklonale Antikörper eingesetzt.

Diese beiden Methoden der Überwachung immunologischer Transplantatreaktionen bieten den Vorteil, schonend und ungefährlich zu sein. Sie sind oft wiederholbar und die Ergebnisse können innerhalb von wenigen Stunden vorliegen. Eine rasche Diagnose der zellulären Vorgänge er-

laubt es, bei Bedarf in kürzester Zeit therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Aus diesen Gründen wurden für den vorliegenden Versuch diese Methoden modifiziert übernommen.

4.4 ZELLULÄRE MECHANISMEN NACH NERVENTRANSPLANTATION BEI CYCLOSPORIN-A-THERAPIE IM ALLOGENEN UND ISOGENEN MODELL

Das interessanteste Ergebnis bei der Zelldifferenzierung zeigten die aktivierten Lymphozyten und Blasten.

Im Aspirat war die maximale Zellaktivierung der CsA-Gruppe gegenüber der allogenen Gruppe signifikant geringer. 9 % dieser Zellen wurden als durchschnittliche Höchstwerte in der CsA-Gruppe gefunden, 12 % in der allogenen Gruppe. Isogene Gruppe und Kontrollgruppe unterschieden sich untereinander nicht wesentlich. Hier betrugen die Höchstwerte 5 % bzw. 4,5 %. Gegenüber der CsA-Gruppe waren die prozentualen Anteile aktivierter Lymphozyten und Blasten in der isogenen Gruppe und der Kontrollgruppe signifikant, gegenüber der allogenen Gruppe hochsignifikant verringert.

Neben der Verminderung aktivierten Lymphozyten und Blasten konnte unter CsA-Therapie eine Verzögerung dieser maximalen Zellaktivierung beobachtet werden. Unter CsA-Therapie wurden die Höchstwerte erst am 15. und 18. postoperativen Tag erreicht. Ohne Therapie bereits am 9. und am 12. Tag.

Im peripheren Blut war die Differenz bei aktivierten Lymphozyten und Blasten zwischen CsA-Gruppe und allogener Gruppe noch größer. In der CsA-Gruppe betrug der durchschnittliche Höchstwert 7 % am 24. Tag. In der allogenen Gruppe 13 % am 9. Tag. Die maximale Zellaktivierung wurde damit unter CsA-Therapie vom 9. auf den 24. Tag verschoben.

Im Vergleich zum Aspirat war die Aktivierung des Zellbildes im peripheren Blut bei der CsA-Gruppe geringer, bei der allogenen Gruppe heftiger. CsA hatte damit die immunologische Zellreaktion im Aspirat und im peripheren Blut signifikant reduziert.

Bei den Gesamtlymphozyten war innerhalb der ersten 45 Tage im Aspirat und im peripheren Blut in der CsA-Gruppe eine signifikante Verringerung gegenüber den übrigen Gruppen nachweisbar. Dieser Trend war im peripheren Blut stärker ausgeprägt. Dabei waren die Lymphozytenzahlen in der CsA-Gruppe im peripheren Blut zugunsten der neutrophilen Granulozyten verringert. Im Aspirat konnten kompensatorisch nur leichte Erhöhungen bei den Monozyten, bei den Histiozyten und den neutrophilen Granulozyten nachgewiesen werden. Es muß angenommen werden, daß CsA diese Lymphozytensuppression verursacht hat.

Diese Ergebnisse weichen von denen anderer Autoren ab. Borel (4) fand bei Menschenaffen unter CsA - ohne Transplantation - normale Leukozytenzahlen im Blut. Calne (6) berichtete nach Herztransplantationen bei Schweinen über normale Blutbilder. Zalewski und Gulati (70) sahen nach freier Insertion eines Nervenstücks und CsA-Therapie bei Ratten ebenfalls unveränderte Leukozytenzahlen.

Mögliche Ursache für die Lymphopenie bei unserem Versuch könnte eine toxische Wirkung durch die hohe Dosis von 17 mg/kg Körpergewicht i.v. gewesen sein. In Klinik und Forschung werden die Dosierungen für CsA in letzter Zeit zunehmend verringert. Nicht zuletzt wegen der immer deutlicher in den Vordergrund tretenden Nebenwirkungen. Hetzer und Mitarbeiter (30) beispielsweise verabreichen jetzt nach Herztransplantationen noch zwischen 5 und 18 mg/kg Körpergewicht oral.

Histiozyten wird nach Nervenläsionen eine Funktion bei der Abräumung von Myelinzerfallsproduktion zugesprochen (49). Sie treten aber auch nach Implantation von Siliconmaterial massenhaft auf (63, 65). Bei unserem Versuch wurden in allen Gruppen - auch bei der Leerkontrolle - vergleichbare Histiozytenwerte im Aspirat gefunden. Deshalb mußte davon ausgegangen werden, daß diesen Zellen keine wesentliche Funktion bei der Abstoßungsreaktion zukam. Sie waren eher im Sinne einer Fremdkörperreaktion in den Transplantatbereich eingewandert. Für diese These sprachen die unterschiedlichen Differenzierungsergebnisse bei diesen Zellen an aufeinanderfolgenden Tagen. Offensichtlich hatten sich die Histiozyten um die Siliconhülse angelagert und wurden bei den Blindpunktionen in variablen Anteilen aspiriert.

Eine Zelldifferenzierung ohne Berücksichtigung der Histiozyten im Aspirat wäre sicher aussagekräftiger gewesen. In vielen Fällen konnten aber nicht mehr genügend andere weiße Zellen gefunden werden, sodaß diese Methode nicht anwendbar war. Durch diesen zufälligen Fehler - im Sinne der Statistik - wurden bei der Aspiratgewinnung auch die Ergebnisse der übrigen Zellpopulationen

beeinflusst. Da der Fehler in allen Gruppen und bei allen Messungen mit vergleichbarer Wahrscheinlichkeit vorkam, wurde das Gesamtergebnis nicht in eine bestimmte Richtung verschoben. Zudem konnte durch Mittelwertbildung nach jeweils zweimaliger Differenzierung eines Aspirats der Meßwert dem wahren Wert angenähert werden.

Bei den Monozyten waren die Ergebnisse zwischen den Transplantatgruppen vergleichbar. Im Aspirat der meisten Tiere aller Gruppen kam es zwischen dem 12. und 30. Tag zu einem deutlichen Anstieg dieser Zellpopulation.

Diese Zellverschiebungen im Aspirat schienen mit der Vermehrung der Histiozyten in Zusammenhang zu stehen. Wahrscheinlich wurde eine große Anzahl der Monozyten im Aspirat zu Histiozyten transformiert.

Bei der Kontrollgruppe wurden im Durchschnitt weniger Monozyten gefunden. In der Einzelanalyse fiel aber auf, daß bei allen Gruppen Tiere mit unterschiedlichen Monozytenanteilen im Aspirat zu finden waren. Von den 4 Tieren der Kontrollgruppe zeigten 2 an verschiedenen Tagen recht hohe Werte, so daß die Mittelwertbildung bei dieser kleinen Gruppe problematisch war. Dieses Ergebnis sollte deshalb nicht überbewertet werden.

Im peripheren Blut konnte bei den Monozyten kein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden. Deutliche Bewegungen im Verlauf wie beim Aspirat waren hier nicht nachweisbar. Lediglich zwischen dem 42. und 72. Tag verringerten sich die Monozyten in allen Gruppen geringfügig. Ab dem 75. Tag erreichten sie wieder höhere Werte.

Zeitweise war bei allen Tieren eine Monozytose nachweisbar. Ursache dieser Monozytose war wahrscheinlich die Transformation der Monozyten in Histiozyten.

Über die Funktion der neutrophilen Granulozyten bei der Transplantatabstoßung ist bisher wenig bekannt. Im Aspirat wurden diese Zellen in allen Gruppen in vergleichbaren Anteilen nachgewiesen. Eine Beziehung zu Transplantatabstoßungsvorgängen war nicht erkennbar.

Die signifikante Erhöhung der Neutrophilen im peripheren Blut der CsA-Gruppe in den ersten 45 Tagen war am ehesten ein indirekter Effekt der beschriebenen Lymphopenie. Sicher waren die immunsupprimierten Tiere aber auch trotz antibiotischer Abdeckung verstärkt bakteriellen Infekten ausgesetzt. Dafür sprach auch die hohe Todesrate in dieser Gruppe. Alle vorzeitig verstorbenen Tiere wiesen Lungenabszesse auf. Ein direkter Zusammenhang mit einer Transplantatabstoßungsreaktion erschien auch hier unwahrscheinlich.

Auffallend war die deutliche Verringerung der eosinophilen Granulozyten im Aspirat der CsA-Gruppe. Bei der Einzelanalyse fiel aber auf, daß bei einigen Tieren der anderen Gruppen ebenfalls sehr wenige Eosinophile differenziert wurden. Deshalb konnte es sich um eine zufällige Häufung handeln. Eine zuverlässige Bewertung ist bei diesen geringen Zahlen nicht möglich. Für eine sinnvolle Interpretation müßten mindestens 500 Zellen gezählt werden (14). Zur Frage einer evtl. Beteiligung der Eosinophilen an der Transplantatabstoßung oder der Reaktion dieser Zellen auf CsA müßten aufwendigere Untersuchungen gefordert werden. Es kann nur vermutet wer-

den, daß die Unterschiede durch Parasitenbefall, vielleicht auch durch Unverträglichkeitsreaktionen auf Silicon verursacht wurden.

Im peripheren Blut wurden bei den Eosinophilen normale Werte in allen Gruppen gefunden.

4.5 HISTOLOGIE DER NERVENTRANSPLANTATE

Die lichtmikroskopische Analyse der am 90. Tag entnommenen Nervenstücke bewies die erfolgreiche Reinnervation der mit CsA therapierten Transplantate. CsA hatte die akute Abstoßung der histoinkompatiblen Nerven verhindert. Trotzdem waren sicher immunologische Reaktionen abgelaufen. Sie waren an bindegewebigen Arealen ohne Axone und Myelinscheiden erkennbar. Es wurde eine geringere Anzahl und dünnere Myelinscheiden im Vergleich mit den isogenen Präparaten gefunden. Isogene Transplantate waren besser reinnerviert als die der CsA-Gruppe. Die Myelinscheiden waren dicker und zahlreicher. Die allogenen Nervenstücke waren, wie zu erwarten, abgestoßen und das Nervengewebe bindegewebig ersetzt.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich von Beschreibungen anderer Autoren. Bei Versuchen von Zalewski und Gulati (70) wurden zunächst 2 cm lange allogene Nerventransplantate bei Ratten nach kurzfristiger CsA-Therapie nicht abgestoßen. Dieselben Autoren berichteten später über die Abstoßung eines 4 cm langen allogenen Nerventransplantates bei Ratten am 88. Tag nach 28tägiger CsA-Therapie (19). Nach weiteren Versuchen kamen sie zu dem

Ergebnis, daß Nerven transplantate bei Ratten unter CsA-Therapie nur dann nicht abgestoßen werden, wenn dieses Immunsuppressivum dauernd verabreicht wird (69, 71).

Mehrere Gründe für die Differenzen zwischen den Beobachtungen von Zalewski und Gulati und unseren Ergebnissen sind denkbar. CsA wurde bei uns mit 17 mg/kg Körpergewicht höher dosiert und i.v. verabreicht. Möglicherweise spielt die Länge des Transplantates eine Rolle. Bei längeren Nerven transplantaten besteht die Gefahr einer ischämischen Nekrose (48, 50). Daneben muß berücksichtigt werden, daß wir andere Rattenstämme als Versuchstiere benutzten.

Möglicherweise könnten weitere Versuche mit unterschiedlicher Dosierung und Applikationsform von CsA, Blutspiegelmessungen von CsA, verschiedener Transplantatlänge und anderen Inzuchtrattenstämmen die Ursache für die differenten Ergebnisse klären.

Daneben wäre eine exakte Analyse der Subpopulationen der mononucleären Zellen im Transplantatbereich und im peripheren Blut mittels monoklonaler Antikörper von Interesse. Erste Ergebnisse mit dieser Methode wurden kürzlich publiziert (17). Eine Klassifizierung der Abstoßungsvorgänge abhängig von der Anzahl immunkompetenter Zellen könnte langfristig u.U. dazu beitragen, Abstoßungskrisen frühzeitig zu erkennen und entsprechend rasch zu therapieren.

4.6 ZUSAMMENFASSUNG

1. Allogene Nerventransplantate von 3 cm Länge werden bei Ratten unter CsA-Therapie nicht akut abgestoßen.
2. Die Gewinnung von perinervalem Aspirat mit einer dünnen Kanüle ist eine schnelle und schonende Methode. Sie ermöglicht nähere Informationen über immunologische Vorgänge im Transplantatbereich.
3. Die Invasion immunkompetenter aktivierter Lymphozyten im Transplantatbereich und im peripheren Blut wird unter CsA signifikant verringert und zeitlich verzögert.
4. Histiozyten im perinervalem Aspirat wandern im Sinne einer Fremdkörperreaktion in den Transplantatbereich ein. Mit der Abstoßung allogener Nerventransplantate können sie nicht in Zusammenhang gebracht werden.

5. L I T E R A T U R

1. Baker, H.J., Lindsay, J.R., Weisbroth, S.H.:
The laboratory rat. Academic Press, NY, London,
Toronto, Sydney, San Francisco (1979).
2. Begemann, H., Rastetter, J.:
Atlas der klinischen Hämatologie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1978).
3. Borel, J.F., Feurer, C., Gubler, H.U.,
Stahelin, H.:
Biological effects of cyclosporin A: a new anti-
lymphocyte agent. Agents. Actions. 6:468-75 (1976).
4. Borel, J.F.:
Pharmacological studies: 27-400.
Sandoz International Report, 1979b.
5. Brendel, W., Hammer, C., Chaussy, C.:
Grundlagen und Ergebnisse xenogener Organtrans-
plantationen. In: Pichlmayr, R. (Hrsg.)
Transplantationschirurgie. Springer Verlag,
Berlin-Heidelberg-New York 1981.
6. Calne, R.Y., White, D.J.G., Rolles, K., Smith,
D.P., Herbertson, B.M.:
Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts
with cyclosporin A. Lancet i:1183-1185, 1978a.
7. Canafax, D.M., Martel, E.J., Ascher, N.L., Payne,
L.D., Sutherland, D.E., Simmons, R.L., Najarian,
J.S.:
Two methods of managing cyclosporine nephrotoxi-
city: conversion to azathioprine and prednisone or
cyclosporine, azathioprine and prednisone.
Transpl. Proc. 17:1176 (1985).
8. Cohen, D.J., Loertscher, R., Rubin, M.F., Tilney,
N.L., Carpenter, C.B., Strom, T.B.:
Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for
organ transplantation. Ann. of Intern Med.
101:667-682 (1984).
9. Comtet, J.J., Revillard, J.P.:
Peripheral nerve allografts.
Transplantation 28:103-106 (1979).

10. Das Gupta, T.K.:
Mechanisms of rejection of peripheral nerve allografts. Surg. Gynec. Obstet. 125, 1058-1068 (1967).
11. Ducker, B., Hayes, G.J.:
Peripheral nerve grafts: experimental studies in the dog and chimpanzee to define homograft limitations. J. Neurosurg. 32, 236-243 (1970).
12. Dunn, O.J.:
Multiple comparisons using rank sums.
Technometrics 6, 241-252 (1964).
13. Eden, R.:
Untersuchungen über die spontane Wiedervereinigung durchtrennter Nerven im strömenden Blut und im leeren Gefäßrohr. Arch. klin. Chir. 108, 344 (1917).
14. Eder, M., Gedigk, P.:
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1977).
15. Flechner, S.M., Van Buren, C., Kerman, R.H., Kahan, B.D.:
The nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplantat recipients. Transplantat. Proc. 15:2689-94 (1983).
16. Grochowicz, P., Hettlage, R., Schätzl, M., Hammer, C., Brendel, W., Olszewski, W.L.:
Immunosuppression in nerve allografting: analysis of revascularization and cellular infiltrates. Transplant. Proc. 17:675 (1985).
17. Grochowicz, P., Romaniuk, A., Jedrzejewska, A. and Olszewski, W.L.:
Rejection pattern of nerve allografts-changes in graft and host cell determinants. Congress of the international society of transplantation, Helsinki, August 1986.
18. Grochowicz, P., Schätzl, M., Hammer, C., Olszewski, W., Brendel, W.:
Revascularisierung peripherer Nerventransplantate. Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie, Sonderheft, Nov. 1985.

19. Gulati, A.K., Zalewski, A.A.:
Further studies on the immunosuppressive effect of
Cyclosporin-A on nerve and muscle allografts.
Anatomical Record 202/3, 72a (1982).
20. Gye, R.S., Hargrave, J.C., Loewenthal, J., McLeod,
J.G., Pollard, J.D., Booth, G.C.:
Use of immunosuppressive agents in human nerve
grafting. Lancet, 7752 (1972).
21. Günter, E., Stark, O.:
The major histocompatibility - system of the rat.
Transplant. Proc. Vol. 17, 1550-53 (1979).
22. Hall, B.M., Dorsch, S., Roser, B.:
The cellular basis of allograftrejection in vivo.
J. exp. Med. 148, 878 (1978).
23. Hammer, C., Ertel, W., Reichenspurner, H. und
Brendel, W.:
Immunologische Reaktionen nach Herztransplantatio-
nen und ihr Nachweis. Fortschr. Med. 101. Jg.
Nr. 44, 2041-43 (1983).
24. Hammer, C., Hettlage, R., Grochowicz, P.,
Schätzl, M.:
Cellular rejection mechanisms in allogenic nerve
grafts under cyclosporine treatment. Transplant.
Proc. 17:1438 (1985).
25. Hammer, C., Land, W., Hillebrands, G., Rössler, E.:
Überwachung von Nierenabstoßungsreaktionen durch
Feinnadel-Aspirationscytologie. Chir. Forum Exp.
Klin. Forsch. 82:17 (1982).
26. Hammer, C., Land, W., Koller, C., Stadler, J.,
Schneider, B.:
Analyse von Lymphozytensubpopulationen bei der
Nierentransplantatabstoßung. Chir. Forum Exp.
Klin. Forsch. 83:117 (1983).
27. Harboe, M., Natvig, J.B.
Medizinische Immunologie. Enke-Verlag, Stuttgart
(1981).

28. Hettlage, R., Grochowicz, P., Hammer, C.,
Olszewski, W., Brendel, W.:
Zelluläre Mechanismen bei der Abstoßungsreaktion
peripherer Nerventransplantate. Handchirurgie,
Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie, Sonderheft,
Nov. 1985.
29. Hettlage, R., Grochowicz, P., Hammer, C.,
Olszewski, W., Brendel, W.:
Celluläre Abstoßungsmechanismen nach allogener
Nerventransplantation unter Cyclosporin A.
Chirurgisches Forum '85 für experim. u. klinische
Forschung 85:157 (1985).
30. Hetzer, R., Warnecke, H., Schüler, S., Süthoff, U.,
Frimpong, K., Lans, W., Wonigkeit, K., Schaps, D.,
Hermann, G., Borst, H.G.:
Herztransplantation. Münch. med. Wschr. 127 Nr. 15,
359-365 (1985).
31. Jacoby, W., Fahlbusch, R., Mackert, B., Braun, B.,
Rolle, J., Schnell, J.:
Überbrückung peripherer Nervendefekte mit lyophilisierten
und desantigenisierten Transplantaten.
Münch. Med. Wochenschr. 112:586-589, 1970.
32. Jacoby, W., Fahlbusch, R., Mackert, B.:
Indikation und Technik der Überbrückung von Nerven-
defekten mit homologen lyophilisierten Nerven.
Melsunger Medizinische Mitteilung B 46, H 116,
209-220, 1972.
33. Joss, D.V., Barrett, A.J., Kendra, J.R., Lucas,
C.F., Desai, S.:
Hypertension and convulsions in children receiving
cyclosporin A. Lancet. 1:906 (1982).
34. Klintmalm, G.B., Iwatsuki, S., Starzl, T.E.:
Cyclosporin A hepatotoxicity in 66 renal allograft
recipients. Transplantation: 32:448-89 (1981).
35. Kirk, E.G., Lewis, D.D.:
Fascial tubulization in the repair of nerve
defects. J. Am. med. Ass., 65, 486 (1915).

36. Kredel, L.:
Über das Verhalten der auf operierte schußverletzte
Nerven überpflanzten Fascienlappen.
Zentr. bl. Chir., 42, 201 (1915).
37. Kruskal, W.H. and Wallis, W.A.:
Use of ranks in onecriterion variance analysis.
J. Amer. Statist. Ass. 47, 614-617 (1952).
38. Kuhlendahl, H., Mumenthaler, M., Penzholz, H.,
Röttgen, P., Struppler, A.:
Behandlung peripherer Nervenverletzungen mit
homologen Nervenimplantaten.
Z. Neurol. 202:251-257 (1972).
39. Land, W., Castro, L.A., Illner, W.D.,
Hillebrand, G.:
CSA nach Nierentransplantationen: Die
Nephrotoxizität verringern.
Münch. med. Wschr. 127 Nr. 47 (1985).
40. Levinthal, R., Brown, W.J., Rand, R.W.:
Fascicular nerve allograft evaluation. Part 1 and
Part 2: Comparison with autografts by light micros-
copy and: Comparison with wholenerve allograft by
ligh microscopy. J. Neurosurg. 48: 423-433 (1978).
41. Levinthal, R., Brown, W.J., Rand, R.W.:
Preliminary observation on the immunology of nerve
allograft rejection. Surg. Gynec. Obstet. 146,
57-58 (1978).
42. Mackinnon, S., Hudson, A., Falk, R., Bilbao, J.,
Kline, D., Hunter, D.:
Nerve allograft response: A quantitative immuno-
logical study. Neurosurgery 10:1 (1982).
43. Marmor, L., Hirasawa, Y.:
Further studies of irradiated nerve heterografts in
animals with imuran immunosuppression.
J. Trauma, 8, 32 (1968).
44. Marmor, L., Forster, J.M., Carlson, G.J.,
Arpels, J.C.:
Experimental irradiated nerve homografts.
J. Neurosurg. 24:656 (1966).

45. Marmor, L., Miner, R., Foster, J.:
Experimental prevention of nerve homograft rejection by use of immunosuppressive drugs.
J. Neurosurg., 27, 415 (1967).
46. Marmor, R.:
Regeneration of peripheral nerve defects by irradiated homografts. Lancet I: 1911 (1963).
47. McLeod, J.G., Hargrave, J.C., Gye, R.S., Pollard, J.D., Walsh, J.C., Little, J.M., Booth, G.C.:
Nerve grafting in leprosy. Brain, 98, 203 (1975).
48. Millesi, H.:
Nerventransplantation. In: Pichlmayr, R. (Hrsg.)
Transplantationschirurgie. Springer Verlag,
Berlin-Heidelberg-New York 1981.
49. Mumenthaler, M., Schliack, H.:
Läsionen peripherer Nerven.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1977.
50. Mumenthaler, M., Schliack, H.:
Läsionen peripherer Nerven.
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart-New York, 1982.
51. Pasternack, A.:
Fine-needle aspiration biopsy of human renal homografts. Lancet, ii, 82 (1968).
52. Pasternack, A., Virolainen, M., Häyry, P.:
Fineneedle aspiration biopsy in the diagnosis of human renal allograft rejection. J. Urol. 109, 167 (1973).
53. Philipeaux, J.M., Vulpian, A.:
Note sur des essais de greffe d'un tronçon du nerf lingual entre les deux bouts du hypoglosse.
Arch. Phys. Norm. Path. 3:618 (1870).
54. Pichlmayr, R. (Hrsg.):
Transplantationschirurgie. Springer-Verlag,
Berlin-Heidelberg-New York 1981.
55. Pollard, J.D., Gye, R.S., McLeod, J.G.:
An assessment of immuno-suppressive agents in peripheral nerve transplantation.
Surg. Gynec. Obstet. 132, 839-842 (1971).

56. Pollard, J.D., Fitzpatrick, L.:
A comparison of the effects of irradiation and immunosuppressive agents of regeneration through peripheral nerve allografts: an ultrastructural study. *Acta Neuropathol.* 23:166-180, 1973.
57. Pollard, J.D., Fitzpatrick, L.:
An ultrastructural comparison of peripheral nerve allografts and autografts. *Acta Neuropathol.* 23:152-165 (1973).
58. Schröder, J.M.:
Zur Feinstruktur und quantitativen Auswertung regenerierter peripherer Nervenfasern. VI. Internat. Kongreß für Neuropathologie, Paris, Masson Paris (1970).
59. Singh, R., Vriesendorp, H.M., Mechelse, K. et al.:
Nerve allografts and histocompatibility in dogs. *J. Neurosurg.* 47:737-743 (1977).
60. Slapak, M., Georghegan, R., Digard, N., Ahmed, K., Sharmann, V.L., Crockett, R.:
The use of low-dose cyclosporine in combination with azathioprine and steroids on renal transplantation. *Transpl. Proc.* 17:1222 (1985).
61. Sunderland, S.:
Nerves and Nerve Injuries, ed 2. Edinburgh/London: Churchill Livingstone (1978).
62. Thiru, S., Calne, R.Y., Nagington, J.:
Lymphoma on renal allografts patients treated with cyclosporin A as one of the immuno-suppressive agents. *Transplant. Proc.* 13:359-64 (1981).
63. Vistnes, L.M., Ksander, M.S., Kosek, J.:
Study of encapsulation of silicone rubber implants in animals. *Plast. & Reconstr. Surg.*, 62:580-588 (1978).
64. Verhoog, B.D., Van Bekkum, D.W.:
Peripheral nerve allografts: Modifications of allograft reaction using experimental modell in rats. *Transplant. Proc. Vol. III, Nr. 1*, 591-593 (1971).

65. Wagner, H., Beller, F.K., Pfautsch, M.:
Electron and light microscopy examination of
capsules around breast implants. *Plast. & Reconstr.
Surg.*, 63:49 (1977).
66. Weiss, P., Taylor, A.C.:
Repair of peripheral nerves by grafts of frozen
dried nerves. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 52:326
(1943).
67. Wilhelm, K.:
Ergebnisse nach Nerven-Rekonstruktion mit homologen
Lyo-Nerven. Kongress d. Int. College of Surgeons,
Amsterdam, 1975.
68. Zalewski, A.A. and Gulati, A.K.:
Evaluation of histo-compatibility as a factor in
the repair of nerve with a frozen nerve allograft.
J. Neurosurg. 56:550-554 (1982).
69. Zalewski, A.A., Gulati, A.K.:
Failure of cyclosporin-A to induce immunological
unresponsiveness to nerve allografts. *Exp. Neurol.*
83, 659-663 (1984).
70. Zalewski, A.A., Gulati, A.K.:
Rejection of nerve allografts after cessation of
immunosuppression with cyclosporin A.
Transplantation 31:88-89 (1981).
71. Zalewski, A.A., Gulati, A.K.:
Survival of nerve allografts in sensitized rats
treated with cyclosporin-A. *J. Neurosurg.*
60, 828-834 (1984).
72. Zalewski, A.A., Gulati, A.K.:
Survival of nerve and schwann cells in allografts
after cyclosporin A treatment. *Exp. Neurol.*
70:219-225 (1980).
73. Zucker-Franklin, D., Cereaves, M.F., Grossi, C.E.,
Marmon, A.M.:
Atlas of bloodcells function and pathology.
Edi. Ermes, Lea a. Febiger (1981).

Herrn Prof. Dr. Dr. W. Brendel danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes am Institut für Chirurgische Forschung und für seine Anregungen und Ratschläge im Verlauf der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. C. Hammer für die Einführung in die immunologischen Grundlagen und für seine ständige Hilfsbereitschaft während der Arbeit am Institut.

Herrn Dr. P. Grochowicz danke ich für seine Anleitungen und Informationen über mikrochirurgische Techniken bei der Nerventransplantation und für die histopathologischen Untersuchungen.

Herrn Dr. M. Schreiber danke ich für seine Beratung bei der Auswahl der statistischen Methode.

Für die technische Unterstützung und Hilfsbereitschaft danke ich Frau G. Höbel und Frau P. Lenz.

L E B E N S L A U F

Angaben zur Person

- geboren: 31.12.1950 in Bad Orb/Hessen
als Tochter von Friedrich Stock und
Bertha Stock, geb. Schmitt
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Zivilstand: verheiratet seit 1971 mit
Manfred Hettlage, Dr. rer. pol.,
eine Tochter, geb. 1973

Schule und Berufsausbildung

- | | |
|-------------|--|
| 1957 - 1965 | Volksschule in Biebergemünd/Hessen |
| 1965 - 1966 | Hauswirtschaftlich-pflegerische Berufsfachschule in Gelnhausen |
| 1966 - 1967 | Hauswirtschaftliches Praktikum |
| 1968 - 1971 | Krankenpflegeschule am Krankenhaus Nordwest in Frankfurt/Main |
| 1971 - 1972 | Krankenschwester am St.-Jürgen-Krankenhaus in Bremen |
| 1975 | Sonderprüfung für die Zulassung zum Studium an einer Pädagogischen Hochschule des Landes Nordrhein-Westfalen in Bonn |
| 1976 - 1978 | Lehramtsstudium in Bonn |
| 1978 | Begabtenabitur ("Prüfung zur Zulassung zum Hochschulstudium ohne Reifezeugnis") |
| 1979 - 1986 | Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität in München |
| 1983 - 1986 | Promotion am Institut für Chirurgische Forschung, München |
| 1986 | Ärztliche Prüfung und Approbation als Ärztin |

